

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 59

Contribution à l'étude expérimentale
des
États subleucémiques et leucémiques
et des états proches parents

(Mise au point de la question. — Quelques essais nouveaux)

Travail du Laboratoire de la Fondation Bergonié, Professeur Jean Sabrazès

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Décembre 1933

PAR

Jean-Fernand-Germain MAUZÉ

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

ANCIEN PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

(Anatomie pathologique. Professeur SABRAZÈS)

ATTACHÉ AU LABORATOIRE DU CENTRE ANTICANCÉREUX DU SUD-OUEST

Né à SAINTES (Charente-Inférieure), le 28 mars 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur.....	Président.
		RÉCHOU, professeur.....	Juges.
		MURATET, professeur.....	
		LOUBAT, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 59

Contribution à l'étude expérimentale
des

États subleucémiques et leucémiques et des états proches parents

(Mise au point de la question. — Quelques essais nouveaux)

Travail du Laboratoire de la Fondation Bergonié, Professeur Jean Sabrazès



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Décembre 1933

PAR

Jean-Fernand-Germain MAUZÉ

ELÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

ANCIEN PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

(Anatomie pathologique. Professeur SABRAZÈS)

ATTACHÉ AU LABORATOIRE DU CENTRE ANTICANCÉREUX DU SUD-OUEST

Né à SAINTES (Charente-Inférieure), le 28 mars 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. SABRAZÈS, professeur.....	{	Président.
		RÉCHOU, professeur.....		Juges.
		MURATET, professeur.....		
		LOUBAT, agrégé.....		

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELIER, BEILLE, CASSAËT

PROFESSEURS

MM.		MM.	
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale.....	N.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirur. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). LACOSTE (Histologie).

PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).

R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.		MM.	
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
id.....	DUFOUR.	id.....	LOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique.....	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Physique médicale.....	N.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie.....	N.
id.....	N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
id.....	N.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.	
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	N.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Accouchements.....	RIVIÈRE.		
Ophtalmologie.....			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			MM. CABANNES (en congé).
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle			N.
id.			GOURDON.
Clinique dentaire.....			DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

DÉCÉDÉ A L'AGE DE 46 ANS D'UNE LEUCÉMIE,
APRÈS UNE LONGUE ET TERRIBLE AGONIE

J'ai tenu le serment que je lui ai fait
à l'heure de sa mort.

A MA MERE

Dont le dévouement inlassable et le courage dans l'adversité ont fait de moi ce que je suis.

A MA FEMME ET A MON FILS

En témoignage de ma très grande affection.

A MA SOEUR

A MON BEAU-FRERE

Interne des hôpitaux de Bordeaux.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A TOUS CEUX QUI ONT QUELQUES TITRES
A MA RECONNAISSANCE

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET DE L'ECOLE ANNEXE DE ROCHEFORT-SUR-MER

A MES CAMARADES DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN CHEF BRUN

*Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

AUX JUGES DE MA THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MURATET,

*Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Dont nous avons pu apprécier la constante bienveillance à notre égard, en le priant de vouloir bien accepter l'expression de notre profonde reconnaissance pour les conseils qu'il a toujours accepté de nous donner lorsque nous venions les lui demander, et de notre sympathique et respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RECHOU

*Professeur d'Electroradiologie et de Clinique d'Electricité médicale,
Directeur du Centre régional de lutte contre le Cancer
de Bordeaux et du Sud-Ouest,
Docteur ès sciences,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A l'éminent radiologue, au très distingué directeur de la Fondation Bergonié, avec l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour l'aide efficace qu'il nous a toujours apportée pour mener à bien nos travaux et en particulier cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. LE CHUITON

*Médecin principal de la Marine,
Professeur agrégé de Médecine navale,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.*

CHER MONSIEUR LE PROFESSEUR,

J'ai souvent exprimé devant vous les vifs regrets que j'avais de ne savoir, comme vous le faites avec tant de sincérité et de talent, rendre sur une toile les émotions et les sentiments que je ressens; aujourd'hui à ce regret s'ajoute celui de ne savoir transcrire sur ce papier ce que je voudrais pouvoir dire.

Vous avez accepté, cher Monsieur Le Chuiton, ma collaboration à quelques travaux que votre érudition scientifique et technique a toujours menés à bien.

Vous avez bien voulu à maintes reprises me donner des marques de la sympathie affectueuse que vous me témoignez, je vous en remercie de tout cœur. Sans doute une communion d'idées sur beaucoup de points, qu'ils soient d'ordre médical ou extra-médical, a-t-elle contribué à cette amitié dont on ne peut jamais analyser les causes profondes, et qui, pour ma part, vous assure de mon dévouement et de mon souvenir constants et respectueux.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SABRAZES

*Professeur d'Anatomie pathologique et de Microscopie clinique
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Membre associé de l'Académie de Médecine,
Médecin-chef du Service des Contagieux à l'Hôpital d'isolement,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER MAÎTRE,

Après trois ans passés auprès de vous dans ce laboratoire d'anatomie pathologique où tant de générations de médecins se sont déjà formées à votre enseignement, je vais partir, appelé comme le furent mes aînés par les exigences de leur carrière, par celles de la vie. Je garderai de ce temps, trop court à mon gré, un souvenir inoubliable, et ce souvenir, mon cher Maître, c'est vous qui le peuplerez. Je vous reverrai toujours, savant parmi les plus grands, dans ces laboratoires de la Faculté et des Hôpitaux où vous mettez toujours, sans jamais défaillir, votre science et votre cœur au service de ceux qui vous sollicitent.

Vous avez bien voulu m'associer à quelques-uns de vos travaux, me permettant ainsi de m'initier plus parfaitement à vos méthodes. Enfin, vous m'avez confié le sujet de cette thèse que vous me faites le grand honneur de présider.

Permettez-moi, mon cher Maître, de vous dédier ce modeste travail en témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon respectueux dévouement.

Il nous est un devoir agréable, à la fin de nos études médicales, d'exprimer notre respectueuse admiration et notre profonde reconnaissance à notre Maître, M. le Professeur Sabrazès, qui a bien voulu nous admettre près de lui pendant trois années dans ses laboratoires et nous guider dans ce travail que nous aurions voulu faire encore plus digne de celui qui nous l'a inspiré.

Contribution à l'étude expérimentale
des
États subleucémiques et leucémiques
et des états proches parents

(Mise au point de la question. — Quelques essais nouveaux)

INTRODUCTION

En 1899, au V^e Congrès français de médecine à Lille, le Professeur Sabrazès, dans son rapport sur la leucémie et l'adénie, déclarait : « Cette hypothèse de la leucémie, considérée comme un cancer du sang, a été émise par Kottmann, par Bard, par Herzfeld, etc.; ainsi formulée elle n'est pas assez compréhensive, car l'origine de la prolifération gît dans les organes formateurs du sang, comme la moelle osseuse, et non pas dans le sang lui-même. »

Depuis lors, des travaux, dont les conclusions n'ont pas été maintenues, tendaient à incriminer, dans la pathogénie des lymphadénoses et des myéloses aleucémiques ou leucémiques, des germes microbiens.

Sur les conseils du Professeur Sabrazès, nous avons pensé qu'il y avait intérêt à mettre au point la question de la leucémie expérimentale.

Nous avons essayé dans ce travail de réunir les expériences les plus récentes faites sur ce sujet. Aux travaux étrangers, nous joignons quelques recherches que nous avons entreprises sous la direction de notre Maître.

Nous adopterons pour ce travail le plan suivant :

- 1° Définition du sujet.
 - 2° Historique de la leucémie expérimentale.
 - 3° Expérience de E. C. Macdowell et de Maurice N. Richter, du service de pathologie au Collège des physiciens et chirurgiens de l'Université de Colombia et du service de génétique à la Fondation Carnegie de Washington (6 publications).
 - 4° Expériences de Carl Krebs et de Aage Wagner de Stockholm (1 publication).
 - 5° Expériences du Docteur G. O. E. Lignac, de l'Institut de pathologie de l'Université impériale de Leiden, dirigé par le Professeur N. Ph. Teldeloo (1 publication).
 - 6° Expériences du Professeur Dr Walter Bungeler, de l'Université de Francfort (1 publication).
 - 7° Expériences de MM. Mercier et Gosselin, de l'Université de Caen (12 publications).
 - 8° Expériences de MM. Oluf Thomsen et J. Engelbreth-Holm (1 publication).
 - 9° Expériences entreprises à la Fondation Bergonié.
 - 10° Conclusions.
-

DEFINITION

En matière de *leucémie*, on s'accorde à penser que c'est le substratum médullaire, splénique, ganglionnaire, etc., qui importe le plus. La leucémie n'est qu'un reflet de cet état pathologique des organes hématopoïétiques; il existe en effet des lymphadénoses, des myéloses, comme on les appelle, sans leucémie, mais qui peuvent aboutir à des subleucémies et à des leucémies.

Ce n'est pas seulement chez l'homme que l'on a décrit des états de ce genre, on en connaît de nombreux exemples chez les autres mammifères, en particulier chez le bœuf, le cheval, le porc, le chien, le lapin, le cobaye, la souris.

Nous laissons ici de côté la leucémie des oiseaux, notamment celle des poules, qui relève de causes infectieuses, différant, jusqu'à plus ample informé, de ce que l'on voit chez l'homme et les mammifères. L'affection rencontrée spontanément chez le poulet est mortelle, et l'on trouve à l'autopsie une moelle osseuse rouge, avec une grosse rate et un gros foie. Il y a une anémie très marquée et une hyperleucocytose pouvant aller à 600.000 éléments blancs au lieu de 30.000. On y distingue les deux variétés myéloïde et lymphoïde, et l'une et l'autre sont transmissibles à d'autres poulets, soit par inoculation d'émulsions d'organes ou de sang, soit par inoculation de filtrats recueillis sous la bougie Berkefeld. Ellermann a même noté la transformation d'une variété en l'autre.

Les expériences entreprises récemment visent particulièrement la souris blanche, il ne sera qu'incidemment question de quelques expériences chez les gallinacés.

HISTORIQUE

De très nombreux essais infructueux ont été tentés pour transmettre l'affection d'homme à homme, d'homme à des animaux inférieurs ou d'animaux d'une espèce à d'autres espèces. Wiczowsky, Müller, Leschly et E. Weil ont vainement expérimenté sur les mammifères.

C'est à partir d'une leucémie spontanée chez un cobaye que Snijders, en 1926, reproduisit expérimentalement l'affection par inoculation d'autres cobayes avec des émulsions de tissu leucémique et publia ce cas d'une leucémie transmissible entre animaux de même espèce. Les lésions produites expérimentalement étaient absolument comparables à celles des cas spontanés. Il provoqua non seulement des leucémies typiques, mais aussi des lymphadénomes aleucémiques et des productions qu'il qualifie de lymphosarcomes. Snijders considéra que ses expériences venaient à l'appui de la théorie néoplasique, soutenue par Bard, avec des arguments nombreux par le Professeur Sabrazès, et ultérieurement par Miss Slye. Tyzzer, Haaland, Levaditi, Miss Maud Slye, Simonds et Hill ont rencontré des cas spontanés de leucémies lymphoïde et myéloïde chez la souris. Tyzzer et Haaland ont essayé vainement, en 1907 et en 1911, de transmettre l'affection par inoculation de tissus hémopoïétiques pathologiques.

Puis Mettam trouva chez les bovidés des affections pathologiques du même ordre que les états dits leucémiques et pouvant être transmises à d'autres bovidés.

Enfin, au début de 1929, Maurice N. Richter et M. C. Macdowell, dans une publication que nous analyserons plus loin, signalèrent l'apparition d'une leucémie chez une souris de

leur élevage, transmissible à d'autres souris par inoculation d'émulsions d'organes présentant des foyers de transformation leucémique.

Quelques mois plus tôt, Korteweg avait relaté la transmission d'une production qu'il appelle leucosarcome, chez la souris : partant d'une souris dont il avait badigeonné la trachée avec une solution de goudron dans de la gomme arabique, il obtint une tumeur intrathoracique et une formule sanguine qui fut interprétée comme étant de nature leucémique; il réussit à propager par greffe la tumeur pendant plus de vingt générations, et cela en deux ans.

EXPERIENCES DE M. N. RICHTER ET DE MACDOWELL

Dans leur première publication faite en 1929 à la Société de biologie et de médecine expérimentale, relatant la transmission d'une leucémie entre souris, les auteurs exposent les faits suivants : Dans une génération de souris qu'ils désignent par l'index C 58 et qui fut engendrée par l'union de frères et de sœurs depuis 1921, ils observèrent qu'un nombre assez élevé de sujets présentaient au delà de 8 mois une grosse rate et de gros ganglions lymphatiques.

Un examen anatomo-pathologique pratiqué en 1926 par le Docteur Alwin Pappenheimer révéla qu'il s'agissait d'une leucémie lymphoïde. Ce n'est qu'à partir de 1928 que Richter et Macdowell entreprirent des recherches sur la transmission héréditaire et expérimentale de cette affection chez les souris.

Sur 42 souris de cette lignée C 58, qui vécurent au delà de 8 mois, 19 furent microscopiquement reconnues atteintes de leucémie, 2 n'avaient pas été examinées au microscope mais présentaient macroscopiquement des lésions leucémiques, c'est-à-dire : grosse rate, gros ganglions, parfois gros foie, le tout coexistant avec une extrême maigreur des sujets.

Des émulsions en solution physiologique de broyats de rate provenant de 6 souris spontanément leucémiques furent inoculées dans le péritoine et sous la peau de 6 souris saines provenant les unes de cette génération C 58 et les autres de générations diverses. On avait choisi des animaux jeunes, âgés de 1 ou 2 mois, des deux sexes. Après l'inoculation, on observa chez les sujets en expérimentation une augmentation

de volume de la rate et des ganglions lymphatiques du mésentère, de la région rénale et du cordon génital. Les auteurs notèrent également une hyperplasie des ganglions médiastinaux et des épanchements pleuraux et péritonéaux. Le foie, le pancréas et le poumon étaient fréquemment envahis. Chez certaines souris, la formule sanguine montra une augmentation du nombre des globules blancs. Le taux maximum observé dans ces expériences fut de 262.000 éléments blancs par millimètre cube, cela environ trois semaines après l'inoculation, cette hyperleucocytose étant constituée en majeure partie par des lymphocytes jeunes non arrivés à maturité.

Richter et Macdowell trouvèrent parfois dans le sang des souris leucémiques dont il s'agit, mais qui ne présentaient pas d'hyperleucocytose, des cellules anormales dont ils ne définissent d'ailleurs pas le type.

Partant des organes leucémiques de ces souris expérimentalement affectées, il fut possible de transmettre de même manière la maladie à d'autres souris : sur 74 sujets de la lignée C 38 inoculées de cette façon, 56 furent réceptives à l'inoculation.

Les expériences tentées sur des souris provenant d'autres générations échouèrent toutes, ce qui semblait déjà montrer que pour qu'il y ait transmission de l'affection entre souris il faut une certaine sensibilité héréditaire de la part du receveur.

*
* *

La deuxième publication sur le sujet de la leucémie expérimentale chez la souris fut faite dans le *Journal de Médecine expérimentale* en avril 1930. On y trouve énumérés les caractères particuliers de la lignée C 38, souche de toutes les expériences tentées, en même temps que la *description de l'affection spontanée* et l'histoire de la transmission expérimentale de la leucémie à partir de cette lignée.

Sur 155 souris mortes depuis mai 1928, 137 ont eu la leucémie, ce qui d'ailleurs ne représentait pas un résultat final.

puisque plusieurs animaux étaient encore vivants. L'affection toucha indifféremment mâles et femelles.

SURVIVANCE DANS LES CAS SPONTANÉS. — Les 137 souris leucémiques ont survécu des intervalles de temps différents, c'est ainsi que l'on peut établir les résultats suivants : 75 p. 100 des souris malades ont vécu de huit à douze mois; 12 p. 100, moins de huit mois; 13 p. 100, plus d'un an.

AUTRES AFFECTIONS RENCONTRÉES. — Depuis mars 1928, tous les animaux naissants de la lignée C 58 étant gardés et autopsiés à leur mort, on observa d'autres néoplasies que les néoplasies leucémiques. De telles découvertes sont d'ailleurs réalisées dans tous les élevages de souris. C'est ainsi que Richter et Macdowell notent l'existence d'un épithélioma de la peau, d'un sarcome ostéogénique et de deux carcinomes du poumon, *toutes ces tumeurs coexistaient avec la leucémie*. Ils signalent également un chondro-ostéosarcome et une tumeur des glandes salivaires.

DIAGNOSTIC DE LA LEUCÉMIE CHEZ LA SOURIS. — D'une manière générale, le diagnostic dans chaque cas doit être fait macroscopiquement et microscopiquement pour tous les organes au moment de la nécropsie. Dans les cas typiques l'examen macroscopique pourrait, d'après les auteurs, suffire en général pour faire le diagnostic : sur toutes les autopsies pratiquées il n'y a que deux cas où le diagnostic de leucémie ayant été posé macroscopiquement, l'anatomo-pathologiste les annula. *Pendant la vie de l'animal*, il est relativement facile de reconnaître l'affection. On note en général comme premier symptôme une augmentation du volume de la rate dont on palpe le bord inférieur libre; il faut bien dire que la splénomégalie n'est pas spécifique de la leucémie, mais les auteurs précisent qu'ils ont rarement trouvé des splénomégalies dues à une autre maladie. Il y a concomitamment avec ce grossissement de la rate un amaigrissement très prononcé, les os pelviens proéminent, le nez pointe, et on perçoit les vertè-

bres de la queue. L'abdomen devient gros et on le sent lourd malgré le dépérissement général. L'animal perd son activité. Lorsqu'il s'agit d'une tumeur intrathoracique, comme on en rencontre dans les leucosarcomes, on note une respiration difficile. Ces signes cliniques sont d'ailleurs ceux que décrit, en 1880, Nocard au sujet de la leucémie animale.

L'examen du sang confirme le diagnostic, mais sa négativité n'implique pas nécessairement la non-existence de la leucémie.

Afin d'établir une comparaison, les auteurs ont examiné le sang de 250 souris saines de la lignée C 58 et celui de souris spontanément ou expérimentalement leucémiques; voici les résultats obtenus : Sur 250 animaux sains, il n'y en a que 3 dont le taux des globules blancs dépasse 30.000 éléments par millimètre cube. Des examens de frottis de sang pratiqués sur 475 souris de moins de six mois de la lignée C 58 n'ont pas décelé de cellules anormales, de celles que l'on rencontre dans les cas typiques de leucémie, ce qui d'ailleurs n'a pas empêché ces animaux de devenir leucémiques par la suite.

Sur 131 animaux spontanément leucémiques, on note 22,9 p. 100 de cas où le taux des globules blancs ne dépasse pas 30.000 éléments par millimètre cube. Dans plusieurs cas, on note la présence de cellules anormales dans les frottis. De nombreuses variations indépendantes d'aucun traitement sont observées dans le taux des éléments blancs; par exemple on constate des chutes de 66.000 à 11.000, de 184.000 à 60.000, de 229.000 à 3.800, avec une recrudescence à 46.000.

Les cellules anormales qui apparaissent dans le sang des animaux leucémiques sont plus grandes que les lymphocytes de la souris. Les noyaux sont volumineux, ordinairement ronds et leptochromatiques, on y voit un réseau de chromatine plus fin que celui des lymphocytes normaux, bien que, dans les deux cellules, la structure soit plus grossière que dans les éléments correspondants chez l'homme. On peut y trouver quelques nucléoles. Le cytoplasme est basophile, avec des espaces périnucléaires plus clairs et quelques vacuoles.

On ne trouve pas de granulations spécifiques, en dehors de granulations azurophiles. On observe assez fréquemment des mitoses, et il y a des types de transition entre la cellule primordiale et le lymphocyte normal.

L'évolution de l'affection se fait vers la mort. La maladie est progressive, il y a augmentation croissante du volume de la rate, asthénie, amaigrissement et souvent une anémie très marquée. Dans de nombreux cas le terme de l'évolution est assez éloigné.

VARIÉTÉS DE MANIFESTATIONS DE LA MALADIE. — Nous avons déjà dit que par leucémie on entendait, outre les leucémies proprement dites, les pseudo-leucémies, les lymphosarcomes, les leucosarcomes et des affections proches parentes. Dans la lignée C 58, toutes ces manifestations leucémiques ont été observées, mais il y a toujours eu une prédominance de l'élément lymphogène sur l'élément myélogène.

Voici quelques données que l'on peut tirer de l'examen du sang au cours de l'affection chez la souris :

1° L'augmentation de volume de la rate précède généralement les modifications de la formule sanguine;

2° Les modifications hématologiques peuvent se produire à n'importe quel moment de la maladie;

3° Elles peuvent représenter une des dernières manifestations de l'affection; enfin la formule du sang leucémique n'est pas constante, elle peut se rapprocher de la normale sans que pour cela il y ait guérison ou des modifications cliniques dans l'état des sujets. C'est une des raisons pour lesquelles il n'est pas possible de différencier chez l'animal les lymphadénoses aleucémiques de la leucémie vraie.

Si l'histoire de la lignée C 58 ne présente pas un intérêt considérable dans ses détails, elle permet cependant d'avoir une vue générale sur la technique de la transmission et sur les résultats obtenus. C'est à partir d'une souris de 10 mois spontanément leucémique (variété lymphogène) que les expériences furent tentées. Sa rate prélevée aseptiquement fut

broyée dans une solution saline, et le broyat inoculé dans le péritoine de 8 souris âgées de 1 mois, de la lignée C 58. A partir du jour de l'inoculation, des numérations globulaires furent régulièrement pratiquées et montrèrent chez chaque animal une augmentation du nombre des globules blancs. Le taux le plus élevé observé fut de 262.000 éléments blancs à peu près trois semaines après l'inoculation.

Ces 8 souris acquirent toutes une leucémie et leur rate servit à inoculer dans les mêmes conditions que ci-dessus décrites d'autres sujets de la lignée C 58.

En dehors du procédé normal de transmission utilisé et qui consistait comme nous venons de le voir à émulsionner dans une solution physiologique de la rate ou des ganglions et à les injecter sous le péritoine de la souris, Richter et Macdowell ont obtenu des résultats positifs en *injectant avec du foie et le sang du cœur, du liquide d'ascite* qui était abondant dans quelques cas. Nous ferons remarquer avec M. Sabrazès que ces organes dans la leucémie lymphogène ainsi que les liquides ascitiques recèlent des cellules de lymphadénose; notamment pour les liquides des épanchements séreux des leucémiques, M. le Professeur Sabrazès a montré l'existence de lymphoblastes en mitose. Les auteurs sont, par conséquent, toujours dans le domaine de la greffe. La voie sous-cutanée fut utilisée avec succès, mais la distribution des lésions est différente. *Un résultat important est à noter*, à savoir qu'au fur et à mesure que les transmissions s'effectuent, l'intervalle de temps entre le jour de l'inoculation et la mort du sujet diminue; d'autre part, que le pourcentage de réussite est plus élevé, si l'on considère par exemple les résultats obtenus avec une lignée A, qui compte 30 transmissions, on voit que pour l'une des premières inoculations, sur 4 souris traitées, il y eut 3 résultats négatifs avec une moyenne de survie de 33 jours 5, alors que pour la trentième expérience il y eut 4 sujets inoculés tous avec succès et une moyenne de survie de 9 jours.

En même temps que ces essais de transmissions étaient tentés avec les animaux de la lignée C 58, des tentatives identiques étaient faites sur d'autres lignées, c'est ainsi que les auteurs inoculèrent 107 souris de la lignée Storrs-Little, 19 de la lignée Dilute Brown, 16 de la lignée Bagg albinos et 3 de la lignée 85, mais *toujours les résultats furent négatifs.*

*
* *

Dans une troisième publication, Richter et Macdowell exposent les expériences auxquelles ils se sont livrés sur la susceptibilité héréditaire dans la transmission de la leucémie expérimentale chez la souris blanche. A cet effet, ils croisèrent entre elles des souris réfractaires à l'inoculation de broyats d'organes leucémiques (lignée Storrs-Little) et des souris réceptives (lignée I issue de C 58).

Les expériences portèrent sur 53 souris de chaque catégorie. Leur union donna naissance à 78 souriceaux hybrides qui moururent tous de leucémie après inoculation. Chez 72 de ces sujets, la susceptibilité était transmise par le père, ce qui montre que la réceptivité de la lignée I domine complètement la résistance.

De ces hybrides F_1 tous susceptibles, 8 croisements furent réalisés avec des souris d'une lignée réceptive. Toutes les souris sont mortes leucémiques après l'inoculation.

Le croisement de F_1 avec des animaux d'une lignée réfractaire Storrs-Little donne des résultats différents : quelques-unes des souris issues de cette union mouraient après l'inoculation, en même temps que leurs parents, et présentaient les mêmes lésions leucémiques, les autres survécurent, restant réfractaires. En conclusion de ces expériences avec la lignée I, la susceptibilité héréditaire à la leucémie expérimentale est dominante.

Des expériences semblables tentées avec la lignée réceptive A ont montré les deux particularités suivantes, bien que

dans l'ensemble les résultats soient superposables : 1° il y eut des sujets qui, malades, guérissent de l'inoculation; 2° il y eut moins de souris réceptives dans les croisements des hybrides F_1 avec les souris de Storrs-Little.

Dans des expériences ultérieures, qui ont duré quinze mois et dont nous donnons ici les résultats parce qu'elles rentrent dans cet ordre de recherches, la lignée réceptive était la lignée C 58 et la lignée réfractaire la Storrs-Little, le matériel leucémique provenant de la lignée I. En croisant les produits hybrides tous réceptifs, obtenus par union de ces deux lignées avec des sujets de la Storrs-Little, on obtint 362 animaux réceptifs et 389 réfractaires.

La conclusion que l'on peut tirer de ces expériences est la suivante : la susceptibilité à l'inoculation de produits leucémiques domine le caractère réfractaire. Dans les croisements entre les hybrides et une lignée réfractaire, il y a séparation des caractères de susceptibilité et de résistance. La différence dans les résultats obtenus au cours des inoculations tient donc, non au matériel inoculé, mais à l'hérédité des receveurs.

*
* *

Au cours des expériences précédentes, Macdowell et Richter avaient noté que les lésions produites dans les différentes lignées de souris par l'inoculation d'une même matière variaient avec chaque lignée; tant dans leur localisation que dans leur constance, mais qu'elles se reproduisaient très régulièrement dans la même lignée, au point que l'on pouvait considérer telle manifestation de l'affection comme caractéristique de la lignée. Partant de cette considération, ils comparèrent 4 générations de souris expérimentalement leucémiques, à l'égard de 6 manifestations particulières de la maladie : fréquence de la présence d'une formule sanguine leucémique, d'un épanchement péritonéal, d'un épanchement pleural, d'une infiltration hépatique et rénale et de la variabilité des résultats.

Taux des leucocytes. — L'examen quotidien des sujets de la lignée I montra que des variations importantes dans la formule sanguine ne se produisaient que trois jours avant la mort. A cette période, il y a une hyperleucocytose soudaine. Dans les autres lignées, de tels phénomènes ne furent pas constatés. On tue les donneurs à peu près la veille de leur mort naturelle, après avoir examiné leur sang, et c'est seulement le chiffre le plus élevé observé pendant cette période qui est retenu.

Les résultats obtenus sont les suivants : on rencontre moins d'hyperleucocytose dans les lignées A et E, et le taux des globules blancs est toujours moins élevé que dans les lignées H et I. Il n'y a pas de corrélation entre le nombre des éléments blancs du sang du cas spontané qui a servi de donneur et celui du sang des cas expérimentaux.

Epanchement péritonéal. — Dans les transmissions réalisées chez les souris de la lignée A; on a observé plusieurs animaux présentant un épanchement péritonéal. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'un liquide laiteux, teinté de sang et souvent très abondant, dont l'apparition eut lieu à la 8^e transmission; du 11^e au 23^e transfert inclus, il y a présence de cette effusion dans chaque cas positif; à partir du 28^e passage, quelques cas seulement ont présenté ce symptôme, et la quantité du liquide était réduite. Au total, 83 p. 100 des cas dans les 43 premières expériences ont présenté un épanchement péritonéal.

Dans la lignée E, le liquide est apparu pour la première fois au 3^e transfert et réapparaît dans chaque expérience à partir du 14^e. Pendant les 10 expériences suivantes, portant sur 40 souris, on a noté 5 cas avec un épanchement péritonéal. Au total, 27,6 p. 100 des cas dans les 24 premières tentatives ont présenté cette effusion. Pas d'épanchement dans les lignées H et I, pas plus que dans les 4 cas spontanés qui ont servi de donneurs.

Epanchement pleural. — Même aspect que dans l'épanche-

ment péritonéal, mais en général moins teinté de sang. La fréquence observée a été la suivante :

Lignée A : 24,7 p. 100;

Lignée E : 33 p. 100;

Lignée H : 0,7 p. 100;

Lignée I : 1,2 p. 100.

On rencontre moins souvent l'épanchement pleural que l'épanchement péritonéal. Le seul cas dans la lignée H où il y eut une effusion pleurale est apparu au 10^e transfert et était accompagné d'un épanchement péritonéal. Pas d'épanchement pleural chez les donneurs. Il eût été intéressant de chercher ici des cellules en mitose du type hémocytoblaste ou lymphoblaste constatées maintes fois par le Professeur Sabrazès dans les épanchements pleuraux des leucémies aiguës et chroniques.

Infiltration du foie. — Les auteurs classent ces infiltrations en « fortes » et en « légères ». L'infiltration « forte » est caractérisée par un envahissement périvasculaire avec ou sans collections extensives intracapillaires. L'infiltration « faible » est réalisée par divers types : soit qu'il s'agisse d'une infiltration étendue, mais comprenant très peu de cellules, soit que l'infiltration ne soit pas uniforme, formant des nodules lymphomateux, soit enfin que cet envahissement du parenchyme hépatique se localise autour de la veine porte près du hile de l'organe. On fait un examen histologique des différentes régions du foie, les résultats trouvés sont les suivants : forte infiltration dans les lignées H et I; infiltration légère ou nulle dans la majorité des cas des lignées A et E. Les foies des 4 donneurs présentaient une forte infiltration.

Infiltration du rein. — On adopte la même classification que pour le foie. Dans la lignée I, l'infiltration était forte et constante; dans la lignée H, on nota quelques cas avec forte infiltration, mais beaucoup plus avec de légères infiltrations. Dans les lignées A et E, très peu d'infiltration mar-

quée, quoique la graisse périrénale fût souvent très envahie. Seulement, le donneur de la lignée E présentait une infiltration légère du rein.

Variabilité des résultats. — Dans chaque lignée, les examens pratiqués montrent une grande variation de production des symptômes dans le temps, c'est ainsi que, dans la lignée A, le taux des leucocytes redevient normal après la huitième expérience; dans la lignée E, diminution du nombre de cas avec épanchements péritonéal et pleural après la 14^e transmission. Pas de changement dans les lignées H et I. Des variations ont également été notées en ce qui concerne les souris d'une même expérience : grande régularité dans les résultats des lignées H et I, non seulement les souris présentaient les mêmes lésions, mais le temps de survivance après la première transmission a très peu varié. Par contre, les lignées A et E ont montré une très grande irrégularité et dans la localisation des lésions et dans le temps de survivance.

La différence dans le temps de survivance est surtout marquée entre les lignées A et I : pour la majorité des souris de la lignée A la survivance est de sept jours, alors que pour les souris de la lignée I elle est de six à vingt-deux jours. La lignée A est la seule où des sujets se soient apparemment guéris.

Ces résultats tiennent, croyons-nous, à une susceptibilité héréditaire et particulière des individus traités.

*
* *

En février 1932, Maurice N. Richter publiait avec James S. Potter, à l'Académie nationale des Sciences d'Amérique, le résultat de recherches entreprises dans le but de savoir si les éléments blancs que l'on trouve chez les souris leucémiques proviennent de la multiplication des cellules vivantes inoculées ou de l'hyperplasie des globules blancs de l'animal récepteur.

Voici comment il fut procédé et les conclusions que l'on peut tirer de l'observation des premières recherches : des souris de la lignée C 58 étaient inoculées par injection intrapéritonéale d'une émulsion saline de broyats de rate provenant d'animaux de la lignée I expérimentalement affectés. Toutes les quatre heures, à partir du moment de l'inoculation, et pendant vingt-quatre heures, on tuait l'une des souris injectées, en même temps qu'une souris saine du même élevage afin d'établir une comparaison entre les organes et le sang des animaux traités et ceux des animaux sains vivant dans les mêmes conditions et depuis le même temps.

Toutes les souris ont été tuées par section de la colonne vertébrale. Les prélèvements effectués après ouverture du thorax et de l'abdomen ont porté sur les ganglions lymphatiques, la rate, le foie, les reins, les poumons, les organes génitaux, la paroi abdominale et tous les tissus qui présentaient une infiltration à l'autopsie.

Tous les fragments prélevés étaient placés dans un liquide fixateur, moins de douze minutes après la mort. Plusieurs méthodes de fixation ont été essayées, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le liquide de Flemming et la combinaison picro Carnoy de Winge. Pour les recherches spéciales, les auteurs utilisèrent la réaction de Feulgen et les méthodes de Schridde pour les fixations et les colorations. Les inclusions à la paraffine étaient débitées en coupes de 3 à 7 microns d'épaisseur. Les organes fixés par les procédés courants étaient colorés par l'hémalun au fer de Haidenhaim et le colorant trichromique de Flemming. Les organes d'embryons qui avaient été prélevés dans le cours de ces recherches ont été colorés par l'hématoxyline et l'éosine. Le vert clair a été employé comme contre-coloration selon la méthode de Feulgen.

Les frottis de sang et de tissus ont été colorés par le colorant de Wright, aussi bien que par la méthode de Wiseman. Ces frottis étaient fixés au liquide de Flemming. La méthode de mise en évidence des peroxydases de Sato fut également

utilisée pour les frottis de sang. Les colorations postvitalles ont été faites avec le vert janus et le rouge neutre.

Le type de cellule qui prédomine est une grosse cellule du type lymphoïde. Cette constatation est valable à toutes les époques de la vie de l'animal. Le diamètre moyen est de 9 à 11 microns.

Le cytoplasme moyennement abondant contient de nombreuses et grandes mitochondries rondes. On y trouve une ou plusieurs vacuoles, généralement localisées près de la membrane nucléaire, on a même observé leur condensation près du nucléole. La cellule présente parfois quelques granulations azurophiles. Les observations sur la basophilie de ces cellules décrites par Wiseman montrent que la majorité des cellules étaient jeunes.

Le noyau est généralement irrégulier, par la coloration de Feulgen le nucléole se colore en vert brillant sur le vert clair de la coloration de fond et le pourpre de la chromatine. Ce nucléole est volumineux, allongé, irrégulier. Pendant la phase de repos, la chromatine est disposée en réseaux avec une tendance à se condenser près du nucléole. On trouve des divisions cellulaires dans chaque coupe d'organe atteint. On compte 50 p. 100 des cellules en division au début de l'infiltration des tissus. La numération des chromosomes a été faite à la chambre claire, ce qui a facilité le calcul : chaque examen a donné le chiffre de 40, ce qui correspond au résultat trouvé par Masui, Cox, Minouchi et les autres, pour la souris.

Pas d'anomalie dans la métaphase et l'anaphase, sauf dans les portions d'organes atteints de dégénérescence cellulaire. On n'a observé que très peu de mitoses anormales et pas d'inclusions. La réaction des peroxydases est négative. L'examen du foie d'embryon et des organes lymphatiques de souris des diverses lignées montre des cellules d'un type morphologiquement identique à cette cellule type. Dans les régions infiltrées, il y a des stades intermédiaires entre la cellule décrite et le lymphocyte de la souris.

*
* *

Les expériences les plus récentes entreprises par M. N. Richter et Macdowell ont été relatées en janvier de cette année, c'est à n'en pas douter les plus intéressantes de toutes et celles dont on peut tirer quelques conclusions logiques.

Dans ces expériences, on a visé *l'agent causal inconnu de la leucémie et la question de savoir s'il peut être séparé des cellules leucémiques injectées ou s'il fait partie intégrante de ces éléments.*

Des travaux semblables ont été déjà relatés par Snijders et Tio Tjwan Gie, au sujet de la leucémie transmissible chez les cobayes. Ces auteurs ont montré que l'injection de *filtrats* de cellules leucémiques ou d'une émulsion de cellules tuées ne provoquait jamais l'affection et que, par contre, si à l'une de ces injections on ajoutait seulement quelques cellules vivantes (voilà donc la nécessité de la greffe qui réapparaît), la leucémie apparaissait après un intervalle de temps assez long.

Dans les expériences de Richter et de son collaborateur, les cellules leucémiques ont été altérées par l'action de la chaleur, du froid, de solutions salines hypotoniques, de la dessiccation, de la glycérine et de différents facteurs mécaniques. Rarement, l'émulsion de ces cellules ainsi traitées a pu reproduire la leucémie, et lorsqu'elle l'a fait, l'affection apparaissait, après un laps de temps très grand, proportionnel au nombre de cellules injectées.

Technique des opérations. — L'une des premières observations à pratiquer est la numération des cellules mortes et des cellules vivantes dans l'émulsion avant et après le traitement auquel on les soumet. Cette numération des éléments morts et des éléments vivants se fait de la façon suivante (*méthode de Pappenheimer*) : On mélange à parties égales une solution physiologique de trypan bleu à 0,5 p. 100 et des cellules lavées. Après cinq minutes, la proportion de

cellules colorées et non colorées est déterminée par la numération sous le microscope. Les cellules vivantes sont incolores, les mortes sont colorées en bleu. Il arrive parfois que des cellules mortes se colorent peu ou pas, ce phénomène est vraisemblablement dû au fait que des produits solubles de la désintégration cellulaire empêchent, à la manière du sérum, le colorant d'agir. Le lavage des cellules dans des solutions salines de concentration variée obvie à cet inconvénient. On examine en général 500 cellules, mais lorsque la proportion de cellules colorées est trop élevée, on en examine 1.000. En employant le bleu de méthylène à 1 p. 500 (procédé Sabrazès) sur enduit humide, on peut plus simplement réaliser cette numération: les cellules mortes ont un noyau coloré.

ACTION DE LA CHALEUR.

On a étudié l'action de la chaleur de trois manières différentes :

- 1° par comparaison avec l'effet produit par le froid (0-2°C), par la température ambiante (25° environ) et la température d'étuve (37°) sur des émulsions de cellules leucémiques, *in vitro*;
- 2° par la comparaison des effets d'une température constante pendant des temps variés;
- 3° par la comparaison des effets de courtes expositions à des températures variant de 37 degrés à 52 degrés, permettant ainsi de déterminer la température léthale.

Dans une première série d'expériences, on divisa les émulsions salines de broyat de rate de souris leucémique en trois parties : l'une fut placée dans la glacière, l'autre à la température ambiante, la dernière à l'étuve; après quarante-huit heures, on inocula avec chaque partie quatre souris. Les émulsions soumises à la réfrigération transmettaient la leucémie, alors que celles qui furent soumises à la température ambiante et à l'étuve restaient inactives.

Dans une autre série d'expériences, on trouva que les cellules leucémiques étaient rapidement tuées à la température de 37 degrés; vingt-quatre heures après l'exposition des cellules à cette température, 99,9 p. 100 des cellules étaient colorables par la méthode de Pappenheimer. La mort cellulaire peut survenir à des températures plus basses, mais après une exposition plus longue.

Les cellules placées à la glacière furent examinées deux heures après, et après un, deux et trois jours de glacière. La mort cellulaire fut déterminée par le trypan bleu, alors que l'on cherchait à montrer la survivance d'un facteur x indépendant des cellules, par l'inoculation à des animaux d'une lignée réceptive avec des émulsions traitées pendant un, deux, trois et sept jours par cette même réfrigération. L'examen montra qu'après une réfrigération de deux heures la mortalité croissait de 5,6 p. 100 à 8,3 p. 100 dans un cas et de 4,3 p. 100 à 8,3 p. 100 dans un autre, qu'après un jour la proportion passait de 18 p. 100 à 26,5 p. 100. Les résultats d'une réfrigération de deux jours ont été irréguliers. Les émulsions réfrigérées pendant trois jours et injectées à des souris provoquèrent quelques cas de leucémie dont l'apparition était beaucoup plus tardive que si les cellules n'avaient pas été altérées par le froid. Après une réfrigération de sept jours, l'apparition de la leucémie est encore plus tardive que dans le cas précédent.

Dans une troisième série d'expériences, les émulsions cellulaires furent soumises à des températures variant de 37 à 52 degrés. Pour ce faire, les auteurs préparèrent trois émulsions, et chacune d'elles fut divisée en douze parties, chaque partie étant placée dans une éprouvette et soumise à une température voulue au bain-marie pendant dix minutes. Après ce temps, elles furent placées à la température ambiante, et la numération des cellules mortes fut pratiquée par la méthode usuelle. Les souris inoculées avec une émulsion soumise à une température supérieure à 43 degrés n'eurent jamais de leucémie, quoique le nombre des cellules mortes ne dépassât pas 68,7 p. 100.

SOLUTION SALINE ANISOTONIQUE.

Dans cette expérience comme dans les précédentes, on a toujours déterminé dans les émulsions le nombre de cellules mortes avant et après le traitement. On a placé des émulsions de cellules leucémiques dans des solutions salines de concentration différente et l'on a observé que les solutions hypo et hypertoniques provoquaient la mort des cellules, et que, de plus, il se produisait quelquefois une sorte de lyse cellulaire dans les solutions hypotoniques.

Des souris furent inoculées avec ces émulsions salines; c'est ainsi que, dans une première série d'expériences, des souris furent inoculées, les unes avec une émulsion de broyat d'organes leucémiques, placés dans une solution saline à 0,9 p. 100 pendant vingt-quatre heures, les autres avec le même matériel, mais émulsionné dans de l'eau distillée pendant le même temps avant l'injection. Avec cette dernière émulsion, aucun animal ne présenta de leucémie, alors que deux souris injectées avec l'émulsion saline moururent de leucémie quinze et vingt jours après l'inoculation. Dans une deuxième série d'expériences, les inoculations furent pratiquées avec des émulsions de broyats d'organes leucémiques placées pendant deux heures dans des solutions salines de concentration 0,9, 0,54 et 0,09 p. 100. L'émulsion dans une solution à 0,09 p. 100 de NaCl ne provoqua pas de lésions leucémiques, alors que les émulsions à 0,54 et 0,9 inoculèrent les souris après un laps de temps à peu près proportionnel à la concentration saline de la solution.

LA GLYCÉRINE.

Dans 21 expériences, la matière à inoculer fut placée dans une solution saline glycinée à 50 p. 100 de glycérine pendant une période variant de deux heures à trois jours avant l'inoculation. Dans 2 expériences la solution de glycérine fut

préparée en additionnant à parties égales glycérine et eau distillée; dans 2 autres, la glycérine fut mélangée à parties égales avec une solution saline à 0,9 p. 100 et dans une dernière série d'expériences, le mélange fut pratiqué avec une solution saline à 1,8 p. 100. Dans cette dernière solution, la concentration finale en sel était de 0,9 p. 100.

Toutes ces émulsions furent placées à la glacière. Dans tous les cas où la substance à inoculer resta plus de vingt-quatre heures en contact avec la glycérine, jamais les souris injectées ne présentèrent de lésions leucémiques. Dans 8 expériences où les animaux furent traités par des émulsions laissées moins de vingt-quatre heures en contact avec la glycérine, quelques-uns eurent une leucémie.

D'une façon générale, la glycérine tue les cellules leucémiques, il est cependant possible d'en trouver un petit nombre qui résiste à son action même après un ou deux jours de contact.

LA DESSICCATION.

L'étude de la résistance de l'agent causal de la leucémie chez la souris à la dessiccation a été faite sur un groupe de 8 expériences. Les organes leucémiques furent desséchés par l'acide sulfurique et l'anhydride phosphorique. Une fois la dessiccation opérée, la rate et les ganglions étaient hachés et une partie émulsionnée avec de l'eau physiologique et inoculée. Dans une série d'expériences, les émulsions furent placées, les unes à la glacière, les autres à la température ambiante. Les souris inoculées reçurent chacune de 1/10 à 1/4 de rate ou de ganglions mésentériques leucémiques.

Après une dessiccation de trois à vingt-huit jours, la substance leucémique n'est plus capable de reproduire l'affection par l'inoculation. L'examen au trypan bleu n'a jamais montré de cellules vivantes.

L'ENDOMMAGEMENT MÉCANIQUE.

Cet endommagement était réalisé en malaxant des émulsions d'organes leucémiques avec du sable, ou en les mettant dans des tubes capillaires de verre pyrex et en les agitant fortement avec un appareil électrique. Les suspensions salines de cellules vivantes étaient inoculées en même temps à des souris pour permettre une comparaison.

Des souris de la lignée I, inoculées avec des broyats au sable, présentèrent une leucémie avec une survie assez longue, alors que des souris de la lignée A traitées de la même façon ne furent jamais atteintes. Les broyats agités dans des tubes capillaires, examinés après un quart d'heure, deux heures et cinq heures et quart d'agitation, montrèrent une élévation croissante du nombre des cellules mortes et une diminution du nombre total des cellules. En somme, là aussi, il reste toujours des cellules vivantes, et en réalité il s'agit d'une greffe.

RAPPORT ENTRE LA DOSE DE CELLULES INOCULÉES ET LE TEMPS DE SURVIVANCE.

Pour établir ce rapport, les auteurs préparèrent des émulsions de broyats de rates leucémiques dans de l'eau physiologique, chaque émulsion tenant en suspension un nombre différent de cellules.

Les émulsions étaient préparées à la température ambiante et les tubes à essai et les pipettes étaient enduits de paraffine pour empêcher l'adhérence des cellules aux surfaces du verre. Les souris inoculées avec la plus petite dose de cellules mouraient toujours plus tard que leurs congénères traitées par des émulsions d'un taux cellulaire plus élevé. Ni l'âge, ni le poids des sujets inoculés ne semblent intervenir. La dose mortelle n'a pas été définie, mais elle est sûrement inférieure à 3.000 éléments cellulaires.

De ces expériences, on peut tirer la conclusion suivante : il n'est jamais possible de produire une leucémie sans inoculer des cellules leucémiques vivantes, ce qui semble démontrer que l'agent causal de l'affection fait partie intégrante de la cellule et qu'il n'est pas possible de l'en isoler : c'est probablement la cellule elle-même.

Après cet exposé des belles expériences de Richter et de ses collaborateurs, sur lesquelles nous nous sommes longuement étendu en raison de leur importance et du fait qu'elles sont peu connues en France, nous passons à l'analyse d'autres travaux expérimentaux récents sur la leucémie, travaux dus à MM. Carl Krebs, H. C. Rask-Nielsen et Aage Wagner.

II

EXPERIENCES DE MM. CARL KREBS, H. C. RASK-NIELSEN ET AAGE WAGNER

Avant d'analyser les travaux de MM. Carl Krebs, H. C. Rask-Nielsen et Aage Wagner, de l'Hôpital municipal d'Aarhus (Danemark), nous nous faisons une obligation de remercier M. le Professeur Carl Krebs, chef du Service de radiologie à cet Hôpital, d'avoir bien voulu nous autoriser à publier quelques-unes des remarquables photographies qui ornent son ouvrage sur l'origine de la lymphosarcomatose chez la souris blanche et de l'envoi qu'il nous a fait de nouveaux clichés.

La relation des recherches entreprises par les auteurs à Aarhus a été publiée dans *Acta Radiologica*, supplémentum X, en 1930.

Le début des expériences remonte à 1923. A cette époque, il n'y avait dans l'élevage du laboratoire aucune souris atteinte de lymphosarcomatose. C'est alors que le Docteur Wagner, qui étudiait la radiosensibilité des tumeurs, eut l'idée de soumettre des souris à l'action des rayons X pour diminuer leur pouvoir de résistance. On essaya par la suite la transplantation sur une souris soumise aux rayons X, d'un lymphosarcome prélevé sur une souris primitivement affectée. Les résultats furent positifs. De cette façon, les auteurs purent transmettre la tumeur pendant 25 générations. Wagner a montré que le pourcentage de transmissions obtenues à partir d'une tumeur peu virulente était proportionnel aux doses de rayons X donnés aux animaux greffés.

Pour obtenir des résultats positifs, il faut soumettre les souris à une dose de rayons X égale à 75 p. 100 de la dose mortelle, laquelle est le minimum de rayons X qui tue une souris pesant de 15 à 20 grammes, en deux semaines. C'est environ les $\frac{4}{5}$ de la dose érythème humain à travers 5 millimètres d'aluminium. Si la dose est réduite à la moitié de la dose érythème humain, soit 60 p. 100 de la dose léthale, le pourcentage de réussite tombe immédiatement. En ce qui concerne la leucémie, le diagnostic n'en est fait que par la formule sanguine.

Les expériences ont porté d'une part sur 10.500 souris non irradiées et, d'autre part, sur 5.500 toutes irradiées. Dans le premier groupe, 7 animaux présentèrent un lymphosarcome, parmi ceux-ci une souris a eu le cou badigeonné avec du goudron pendant plus de six mois, à 3 autres on fit boire de l'alcool tous les deux jours pendant six mois, enfin trois autres n'ont subi aucune manipulation.

Dans tous les cas, la greffe était pratiquée au moyen d'une aiguille à ponction lombaire, chaque fragment inoculé étant de la grosseur d'une tête d'épingle. L'injection était faite soit dans la peau, soit dans le péritoine, soit directement dans le thorax; dans ce cas les animaux réceptifs moururent beaucoup plus rapidement que les autres. La tumeur qui se développe est aplatie, étalée, très adhérente aux tissus voisins.

Carl Krebs et Wagner ont essayé de transmettre des lymphosarcomes par d'autres méthodes que celles employées couramment, c'est ainsi qu'ils injectèrent, comme le firent d'ailleurs avec succès Korteweg, Snijders et Tio Tjwan Gie, du sang d'une souris affectée. Dans le but de se rendre compte de la nature de l'agent responsable de la lymphosarcomatose, les auteurs injectèrent des filtrats de broyats de tumeurs, ils pratiquèrent également des cultures bactériologiques, mais jamais ils ne purent déceler la présence d'un ultra-virus ou d'un agent microbien quelconque. Ces résultats confirment ceux de Korteweg.

Nous avons vu que Carl Krebs et Wagner font une discri-

mination chez la souris entre la lymphosarcomatose et la leucémie pour laquelle le diagnostic est posé seulement par l'examen du sang. Nous avons suffisamment insisté précédemment, sans qu'il soit besoin ici d'y revenir, sur l'étroite relation qui doit être faite, pensons-nous, entre lymphadénose, lymphocytomatose, lymphoblastomatose, prolymphoblastomatose, etc... qui sont des espèces pathologiques plus ou moins évaluées, de même souche.

Les auteurs pensent que la greffe de lymphosarcome favorise l'apparition d'une leucémie vraie. En réalité, ce sont là des manifestations diverses d'une même affection, et nous avons vu que plusieurs modalités de ce genre peuvent coexister chez le même sujet.

Il fut possible d'obtenir spontanément des cas de leucémie pure chez des souris traitées par les rayons X, lesquels sont dispensés à travers une lame d'aluminium de 5 millimètres d'épaisseur, sur tout l'animal ou simplement sur son arrière-train. Lorsqu'on irradie le corps tout entier, la dose donnée est comprise entre la demi-dose et la dose entière érythème humain.

L'histologie de ces tumeurs montre la présence de cellules ressemblant à des lymphoblastes, le protoplasma est abondant, fortement basophile et contenant souvent des granulations azurophiles. Les noyaux sont sphériques et possèdent un réseau chromatinien dense, parfois ils ont une forme en bissac. On trouve certaines cellules qui, par leur caractère, rappellent les lymphocytes. Les mitoses sont fréquentes. Les auteurs croient avoir vu, comme le fit Korteweg, quelques cellules phagocytant des globules rouges. Ce sont, pensons-nous des monocytes macrophages qui manifestent leur phagocytisme dans les organes hématopoïétiques, au cours des leucémies, comme l'a montré M. Sabrazès. D'ailleurs, chez l'homme, l'action des rayons X sur ces organes y détermine cette phagocytose. L'infiltration de ces cellules rondes se montre à peu près dans tous les organes, comme dans les expériences de M. Richter et de Macdowell.

L'examen du sang est difficile à pratiquer, car les souris malades ayant été presque toutes irradiées présentent une hémorragie abondante au moment de la section du bout de la queue, hémorragie dont la répétition amène rapidement la mort. Le rapport entre les lymphocytes et les leucocytes n'est pas le même que chez l'homme, il existe une prépondérance normale des lymphocytes. La proportion d'éosinophiles, de basophiles et de neutrophiles est à peu près la même que chez l'homme. Nous extrayons d'un tableau⁽¹⁾ les résultats suivants qui montrent sur quelles données se basent les auteurs pour porter le diagnostic de leucémie chez une souris.

Animaux n ^{os}	Nombre de globules blancs	Pourcentage de leucocytes	Pourcentage de petits lymphocytes	Pourcentage de lymphoblastes
Au-dessus de				
1.940.....	24.750	17	26	57
2.047.....	Idem.	11	39	58
2.307.....	Idem.	6	30	64
4.986.....	Idem.	0	12	88
1.869.....	Idem.	0	5	95
2.560.....	Idem.	0	11	89

Après un exposé très approfondi des différentes manifestations de l'état pathologique lymphoïde qu'ils ont rencontré chez leurs souris (lymphosarcome, leucosarcome, lymphomatose infiltrante, leucémique et aleucémique, leucémie), MM. Carl Krebs, Rask-Nielsen et Aage Wagner tirent quelques conclusions, qui sont les suivantes : la nature infectieuse de l'affection est à rejeter; les intoxications, alcool, goudron, rayons X, paraissent favoriser l'apparition de la maladie; il semble que le point de départ de l'affection soit situé dans le thymus. Les auteurs suggèrent de réunir sous le terme lymphosarcomatose infiltrante, leucémique ou aleucémique, les diverses manifestations de l'affection. On pourrait y ajouter, pensons-nous avec M. Sabrazès, les états leucémoïdes ou mieux subleucémiques et les états qui annoncent une tendance à la lymphadénose.

(1) Ouvrage cité de C. Krebs, p. 21, index bibliographique.

III

EXPERIENCES DU DOCTEUR VON G. O. E. LIGNAC de l'Université impériale de Leiden.

C'est dans le numéro du 21 janvier 1933 de la *Kilnische Wochenschrift* que parut l'article du Docteur Lignac sur la leucémie expérimentale de la souris. Ce sont les publications de Deloré et Bergomano, de Marltrand, d'Alice Hamilton et de P. E. Weil, sur la leucémie benzolique de l'homme, qui amenèrent l'auteur à relater les expériences auxquelles il s'était livré depuis 1925 à décembre 1931.

Ces expériences ont porté sur la *leucémie provoquée par le benzol sur la souris blanche*. Les résultats de ses premières recherches furent publiés en avril 1928, époque à laquelle aucune observation de leucémie benzolique chez l'homme n'avait été présentée. Le benzol fut choisi parce que ce produit a la faculté d'agir sur le tissu sanguiformateur.

La difficulté de ces expériences réside dans la détermination de la dose efficace de benzol à donner. Dans la dernière série d'expériences, qui portait sur 54 souris adultes, dont 26 mâles et 28 femelles, on fixa pour chaque souris la dose unique de 0 cm³ 001 de benzol non purifié du thiophène dissous dans 0 cm³ 1 d'huile d'olive, à raison d'une injection par semaine. Toutes les fois qu'une souris présentait des signes d'intoxication, les injections étaient suspendues et reprises dès le rétablissement de l'état de santé normale.

Au moment de la mort des animaux, des prélèvements du

foie, de la rate et du sang du cœur étaient pratiqués aux fins d'examen anatomo-pathologique et bactériologique. Neuf souris furent éliminées en raison de la présence de microbes pathogènes banaux dans les différents organes et le sang.

L'intoxication benzolique, malgré les précautions prises pour les injections, enleva 12 animaux qui avaient reçu de 17 à 22 injections et qui présentaient tous de l'atrophie de la rate. Sur les 33 souris restantes, une souris mâle et une souris femelle retinrent l'attention en raison de la formation de foyers lymphoïdes multiples dans tous les organes et d'une hypertrophie splénique au plus haut degré. Le sang de ces deux animaux ne présenta pas de modifications leucémiques. En outre 8 souris succombèrent de manifestations leucémiques différentes; c'est ainsi que 3 sujets moururent avec les signes d'une asphyxie des plus graves occasionnée par la présence d'une tumeur médiastinale dont la nature fut, pour l'une, lymphoblastique et s'accompagnait de lymphémie; pour les deux autres, il s'agissait d'un lymphosarcome avec un foyer mésentérique (lymphoblastome infiltrant aleucémique). Deux souris succombèrent à une *leucémie à mastzellen*, l'une ayant une lymphémie et l'autre pas. C'est, pense l'auteur, la première fois que l'on relate l'existence d'une leucémie à mastzellen; l'infiltration de ces cellules était très intense au niveau de la rate, du foie, des poumons, du rein et de la moelle osseuse; elle était beaucoup moins marquée au niveau des ganglions lymphatiques.

M. le Professeur Sabrazès a déjà, à plusieurs reprises, fait part de l'existence de ces leucémies à mastzellen (à ce sujet voir l'index bibliographique).

Les trois dernières souris sont mortes d'une leucémie myéloïde, se manifestant, pour deux, sous la forme d'une myélose aleucémique, et, pour une, sous la forme d'un leucémie myéloïde et éosinophile avec myélhémie; chez cette dernière souris on ne constata aucune parasitose.

Il faut noter que chez 7 des 8 souris dont nous venons de parler, l'affection évolue même après la suppression des

injections, ce qui fait conclure à Lignac que l'affection n'est pas due exclusivement au benzol. Il est vraisemblable, pensons-nous, que le benzol amorce une irritation des tissus lymphoïdes et qu'une fois l'imprégnation cellulaire par ce produit réalisée, le processus hyperplasique continue sans qu'il soit besoin de faire de nouvelles injections.

Nous reproduisons ici le tableau donnant le nombre d'injections reçues par les 8 souris en question, le temps de survie et le temps écoulé entre la dernière injection et la mort.

Souris nos	Nombre d'injections	Temps écoulé entre la dernière injection et la mort	Temps de survie
1. Souris 6 ♀ . . .	17	1 semaine.	4 mois.
2. Souris 54 ♀ . .	19	1 mois.	6 mois.
3. Souris 27 ♂ . .	19	2 mois.	7 mois.
4. Souris 12 ♀ . .	19	2 mois.	8 mois.
5. Souris 51 ♂ . .	20	3 mois.	9 mois.
6. Souris 9 ♂ . . .	20	2 mois.	10 mois.
7. Souris 33 ♂ . .	21	1 mois.	10 mois 1/2.
8. Souris 19 ♂ . .	20	2 mois 1/2.	11 mois.

(Extrait de la publication du Docteur Lignac, ouvrage cité.)

IV

EXPERIENCES

DU PROFESSEUR DOCTEUR WALTER BUNGELER

A la suite des travaux du Docteur Lignac, nous citerons ceux du Professeur Walter Bungeler, de la Faculté de l'Institut de pathologie de Francfort, qui, reprenant en quelque sorte certains travaux de Fischer Wasels sur la production expérimentale des tumeurs, a pu reproduire chez la souris des leucémies, des myélomes aleucémiques, des lymphadénomes et des lymphosarcomes.

S'appuyant sur les résultats obtenus en intoxiquant les animaux par le goudron ou l'arsenic, l'auteur essaya l'action de l'indol. Il étudia les modifications que ce produit entraîne sur la physiologie de la cellule, et en particulier son action cancérigène. C'est ainsi qu'il constata qu'avec des doses élevées d'indol, la respiration tissulaire diminue, que la glycolyse existe en anaérobie et en aérobie, mais qu'elle augmente dans la première. Les sujets intoxiqués présentent une anémie profonde avec quelques foyers hémorragiques. Au bout de quatre à sept mois, le tissu conjonctif contient beaucoup de fer, la rate et la moelle osseuse sont atrophiées, cette dernière est pauvre en cellules et présente de petits infarctus. En diminuant les doses d'indol, l'auteur réalise des phénomènes de régénération du tissu lymphoïde, de la moelle osseuse, du foie et de la rate; malgré cette régénération l'anémie persiste, il la désigne par le terme « d'anémie tardive ». A partir du huitième mois de traitement par l'indol, il se

produit une hyperplasie de la rate et de la moelle osseuse entraînant ainsi, soit des myéloses, soit des leucémies, soit enfin des tumeurs des tissus lymphoïdes. Chez les souris présentant une leucémie myéloïde, le nombre des leucocytes varie entre 100.000 et 240.000 éléments par millimètre cube (en moyenne 100.000). On y trouve des myélocytes et des myéloblastes dont le taux varie entre 29 et 41 p. 100.

Les expériences ont porté sur 594 animaux; à huit mois il n'en survivait que 97, au delà de huit mois, il n'en restait plus que 32, dont 17 ont présenté l'une des affections ci-dessus citées.

L'auteur conclut, que l'indol intoxique les animaux et en même temps les prédispose à la formation des tumeurs et qu'il y a là un processus analogue à celui qui se produit lorsque naissent sur des cicatrices de brûlures (c'est-à-dire sur des tissus en régénération) des tumeurs cutanées. C'est le phénomène signalé de divers côtés et que M. le Professeur Sabrazès a exprimé maintes fois de la façon suivante : « l'injure aux tissus est suivie d'un processus de régénération réparatrice qui peut dépasser le but et conduire à une hyperplasie anarchique et à une néoplasie ». Il y a donc des formations malignes à base de néoformation de tissu régénératif » (D^r Lignac).

EXPERIENCES DE MM. MERCIER ET GOSSELIN

de l'Université de Caen.

Nous remercions, M. Sabrazès et nous-même, le Professeur Mercier de Caen et ses collaborateurs qui non seulement nous ont envoyé leurs travaux, mais ont bien voulu nous adresser des blocs d'inclusion de leur tumeur.

Ce travail important a fait l'objet de 11 publications jusqu'au 24 janvier 1933, il porte sur les tumeurs des tissus lymphoïdes de la souris, sur la transmission expérimentale et sur le facteur « hérédité » des souris dans ce développement de tumeurs.

Nous avons pensé devoir profiter de l'occasion de l'analyse de ce travail pour donner quelques explications très succinctes sur la question des chromosomes et de l'hérédité.

CHROMOSOMES ET HÉRÉDITÉ.

On appelle chromosomes, les tronçons du filament chromatinien du noyau des cellules, lors de la division cellulaire. Par suite de la division longitudinale de ces chromosomes, chaque cellule fille en possède autant que la cellule mère. Ces chromosomes ont deux caractères essentiels : 1° leur nombre est constant dans une même espèce, 48 pour l'espèce humaine, 40 pour la souris; 2° ils forment des paires.

Si l'on désigne par x le nombre de chromosomes des cellules de l'organisme autres que les cellules reproductrices,

celles-ci en possèdent $\frac{x}{2}$. L'union d'un spermatozoïde avec un ovule donne de ce fait une cellule fille à x chromosomes.

Il existe deux types de détermination sexuelle :

un type Insecte, auquel appartiennent l'espèce humaine et la souris.

et un type Oiseau.

La formule de la cellule du type Insecte peut être la suivante : X.Y.A.A. pour le mâle; X.X.A.A. pour la femelle. X et Y sont les hétérochromosomes ou chromosomes sexuels; ce sont eux, en effet, qui règlent le sexe de l'œuf, par suite celui de l'individu, et A les autosomes dont la quantité peut varier suivant l'espèce envisagée. Ici les spermatozoïdes pourront avoir l'une ou l'autre de ces deux formules : X.A. ou Y.A. et les ovules auront une seule formule : X.A.

La formule de la cellule du type Oiseau sera la suivante : Z.Z.A.A. pour le mâle, Z.W.A.A. ou Z.A.A. pour la femelle. Z et W sont ici les hétérochromosomes, A les autosomes. Les spermatozoïdes seront alors représentés par Z.A. et les ovules par Z.A. ou W.A. ou A.

Prenons deux souris, l'une grise, l'autre blanche, la teinte grise et la teinte blanche sont chacune ce que l'on appelle un *caractère*, disons tout de suite qu'entre deux individus il peut y avoir plus de deux caractères qui les différencient.

Si l'on croise ces deux souris grise et blanche, la première génération sera grise, on dit que le caractère gris est *dominant*, que le blanc est *récessif*. Mais en pratiquant de nouveaux croisements à partir de cette première génération, le caractère blanc réapparaîtra. On suppose, et les faits expérimentaux le prouvent, que les facteurs héréditaires quels qu'ils soient sont contenus dans les chromosomes. Deux lois régissent l'évolution de ces facteurs héréditaires, ce sont les lois de Grégor Mendel : la première qui s'applique au cas où deux caractères seulement différencient les sujets

procréateurs, c'est la loi du *divorce des caractères parentaux*; la deuxième qui s'applique aux cas où les parents se différencient l'un de l'autre par plus de deux caractères, c'est la *loi du divorce indépendant des caractères parentaux*. Certains facteurs peuvent être cachés pendant un temps plus ou moins long par d'autres facteurs, enfin ils peuvent être liés au sexe.

Nous avons fait sur la question un travail d'ensemble que nous nous proposons de publier prochainement et dont nous avons puisé les éléments dans la bibliothèque du Professeur Sabrazès.

*
**

Dans sa première publication : *Dystrophies oculaires et tumeurs chez les souris après injection intrapéritonéale de goudron*, M. Mercier relate qu'il a obtenu de parents qu'il avait injectés dans le péritoine avec du goudron de houille dilué dans de l'huile d'olive une génération de souris, la troisième après l'injection où 3 mâles étaient aveugles, cryptophtalmes et cataractés. Des injections identiques ayant été faites à des souris d'apparence saine de la même lignée, deux femelles ont présenté, quatre mois après l'injection, des tumeurs du poumon. Elles sont mortes asphyxiées. A l'autopsie, les deux poumons comprimaient le cœur et remplissaient la cage thoracique, ils formaient une masse blanchâtre du volume d'une grosse noisette. L'examen anatomo-pathologique semble montrer qu'il s'agit d'un lymphadénome. Une souris de la même lignée a présenté spontanément cette tumeur. Les parents de cette souris étaient issus d'une mère morte d'un carcinome de la mamelle.

Il semble que le goudron ait agi comme un facteur catalytique et que la prédisposition au cancer soit un facteur héréditaire de cette lignée, puisqu'il y a des cas spontanés.

L'auteur a toujours observé des dystrophies oculaires chez les mâles et des tumeurs chez les femelles, ce qui permet de supposer que les tares sont liées au sexe.

*
* *

Dans une deuxième publication : *Lymphadénome expérimental de la souris obtenu par injection intrapéritonéale de goudron de houille*, le Professeur Mercier définit la nature des tumeurs pulmonaires qu'ont présentées les souris dont il est parlé dans la publication précédente. Les unes présentent un lymphadénome du type lymphome malin, tel qu'il a été décrit par Haaland en 1903, les autres présentent un lymphadénome massif.

L'auteur relate des expériences où il a provoqué très facilement des tumeurs de cette nature chez des souris issues de parents sensibilisés, et affirme que ces résultats concordent avec ceux de Schabad, qui déclare que les souris dont la peau a été badigeonnée par le goudron présentent plus aisément que les autres des tumeurs cutanées. Le Docteur Mercier émet l'hypothèse que le goudron injecté produirait le lymphadénome à la manière des facteurs d'irritabilité des tissus inhérent à la présence d'une filaire, comme l'admet Borrel.

*
* *

Un troisième mémoire : *Goudron et tumeurs primitives du poumon chez la souris*, fait par MM. Mercier et Gosse-
lin, porte sur la découverte chez une même souris de deux tumeurs pulmonaires juxtaposées et de types différents : un lymphadénome malin, type Borrel Haaland, et une tumeur primitive épithéliale pulmonaire. Il semble que cette dernière se soit développée aux dépens des cellules alvéolaires et que le lymphadénome ait pris naissance dans les amas lymphoïdes intrapulmonaires. Les auteurs pensent que selon le lieu d'action du goudron il y a formation de l'un ou l'autre ou des deux types de tumeurs.

*
* *

Le Professeur Mercier, dans une quatrième publication sur *L'Hérédité d'un mode particulier de réceptivité à la greffe du cancer chez la souris albinos*, rapporte qu'ayant pratiqué des greffes sous-cutanées au trocart, de lymphadénome du poumon, il a vu certaines souris de son élevage être réfractaires à l'inoculation pendant une ou deux tentatives et présenter à la troisième une tumeur de même nature. Il admet que toutes les souris de son élevage possèdent « les facteurs génétiques conditionnant la prise de la greffe du lymphadénome massif du poumon » et que certains de ces facteurs sont masqués momentanément par d'autres.

*
* *

Dans une cinquième publication : *Sur la possibilité d'obtenir chez la souris les manifestations ganglionnaires caractéristiques du lymphome malin de Borrel Haaland par la greffe du lymphadénome massif du poumon*, MM. Mercier et Gosselin, à la suite de leurs expériences, expriment la pensée que le lymphome malin et lymphadénome du poumon sont deux modalités différentes de la même affection.

Ils admettent avec Chantemesse, Mac Carty et d'autres auteurs que pseudo-leucémie, lymphome malin, lymphadénome, lymphosarcome, adénie et peut-être maladie de Hodgkin, sont les dénominations différentes d'une affection identique.

Au début de ce travail, nous avons dit ce qu'il fallait entendre par leucémie, et nous avons vu que les affections ci-dessus énumérées rentraient dans ce cadre.

*
* *

Dans un sixième exposé : *Contribution à l'étude du déterminisme de la formation des métastases ganglionnaires dans*

la greffe du lymphadénome massif du poumon de la souris, les auteurs montrent par les statistiques de leurs expériences que les souris greffées avec des métastases ganglionnaires forment plus facilement des métastases dans les ganglions que les souris ayant été greffées avec la tumeur pure. Ils pensent qu'il y a une adaptation des cellules cancéreuses à vivre dans les ganglions.

*
**

Les auteurs signalent, dans un septième exposé sur la *Présence simultanée d'un épithélioma dendritique de la mamelle et d'un lymphadénome chez une souris. Hérité des cancers multiples*, l'existence chez une souris d'une tumeur de la mamelle gauche (épithélioma dendritique) et d'un lymphadénome. Dans les ascendants de cette souris, on note l'existence d'un nombre respectable de lymphadénomes et seulement un adénocarcinome de la mamelle. On peut émettre l'hypothèse « qu'au moins l'un des facteurs qui conditionne l'apparition du lymphadénome est différent de ceux dont la présence est nécessaire à l'éclosion de l'épithélioma mammaire » (Mercier et Gosselin). Il faut donc la réunion de deux facteurs différents chez un même individu pour déterminer l'apparition de deux types de cancer. D'autre part, la nécessité de la présence de ces facteurs explique la rareté des cas de cancers primitifs multiples chez l'homme.

*
**

Dans leur huitième publication : *La non-réceptivité à la greffe du lymphadénome de la souris en tant que critérium de l'immunité au cancer spontané*, MM. Mercier et Gosselin relatent l'existence de 3 souris qui se sont montrées réfractaires à des greffes répétées du lymphadénome massif du poumon et dont 2 cependant sont mortes d'un lymphadénome spontané. Il s'en suit que la non-réceptivité à plusieurs gref-

les successives ne constitue pas un critère définitif à l'égard de la cancérisation ou de la non-cancérisation spontanée. Sur l'une des souris affectées, celle qui a survécu, les auteurs ont essayé une huitième greffe pour voir s'il y avait, du fait de l'existence de cette tumeur spontanée, une sensibilisation à la greffe. L'expérience fut positive, la souris ayant présenté un lymphome malin. On peut en conclure que cette souris était héréditairement sensible et que c'est l'existence de certaines particularités du milieu intérieur qui favorise ou défavorise la prise de la greffe à tel moment donné.

*
**

La neuvième publication a pour titre : *Observations complémentaires sur la prise conditionnelle de la greffe du lymphosarcome de la souris*. MM. Mercier et Gosselin y montrent, par leurs statistiques, que la prise conditionnelle du lymphosarcome est un caractère familial, en effet, d'un couple d'animaux, dont le mâle a été sensible à la greffe à la deuxième injection et la femelle à la première, sont nés 9 petits, dont 3 ont été sensibles à la première greffe, 4 à la seconde et 2 réfractaires à 7 tentatives. Ces deux dernières souris ont présenté spontanément, l'une un lymphadénome massif du poumon et l'autre un lymphome malin. Ces faits prouvent une fois de plus que la non-réceptivité à la greffe du lymphosarcome ne constitue pas un critère de l'immunité au cancer spontané.

*
**

Dans une dixième communication : *Greffe de lymphadénome massif du poumon (lymphosarcome) dans la queue de la souris*. *Métastases*, les auteurs insistent sur l'importance du siège anatomique de la mise en place du greffon sur la prise de la tumeur. Wrzosek, en 1912, observa rarement des métastases dans les poumons par greffe sous-cutanée; par

contre, en les pratiquant dans la queue, il eut 43,8 p. 100 de résultats positifs. Si la greffe est pratiquée dans un point « où le tissu conjonctif permet facilement la libération de cellules cancéreuses; celles-ci coloniseront des ganglions proches qui deviendront, d'après notre hypothèse, des centres de généralisation de métastases » (Mercier et Gosselin).

Des greffes furent pratiquées dans la queue de 8 souris, avec des fragments d'une tumeur, qui, greffée sous la peau, ne donna que très peu de métastases ganglionnaires. La prise eut lieu chez 5 souris, qui toutes présentèrent des métastases ganglionnaires. La question d'âge n'entre pas en jeu dans la production des métastases. Les greffons étaient introduits sous la peau de la queue et leur taille était minime par rapport à ceux que l'on place dans les greffes sous-cutanées. « Il est donc légitime de penser que la greffe dans la queue de la souris a favorisé la production de métastase. » (Mercier-Gosselin.)

*
* *

La dernière publication dont nous ayons eu connaissance porte sur : *L'hérédité au lymphosarcome de la souris, hypothèse explicative de cette hérédité.*

C'est l'étude d'un couple S. A. 3 et de sa descendance en F_1 , c'est-à-dire en première génération, qui permet de formuler une hypothèse expliquant le mécanisme de l'hérédité au lymphosarcome.

Nous avons dit, au début de l'analyse de ces travaux, que la souris appartenait au type Insecte dont les formules étaient, pour le mâle : X.Y.A.A., et pour la femelle : X.X.A.A., ce qui entraîne, pour les cellules reproductrices des individus, la formule X.A. et Y.A. pour les mâles et X.A. pour les femelles. Nous rappelons également que les facteurs héréditaires sont portés par les chromosomes.

MM. Mercier et Gosselin prennent comme symbole du facteur cancéreux la lettre o, en désignant par O l'état normal, o est récessif par rapport à O. Ils admettent que l'apparition

du lymphosarcome est conditionnée par la présence d'au moins 2 doses du facteur *o*; une ou deux doses étant, suivant le sexe, portées par le ou les hétérochromosomes X, une troisième dose ou son allélomorphe (O état normal) pouvant être portée par un autosome A.

Les conjoints du couple S.A.3, qui sont cancéreux, ont la formule suivante :

$$\begin{aligned} \text{♂ } X(o). Y. A(o). A(O). \\ \text{♀ } X(o). X(o). A(O). A(o). \end{aligned}$$

Les auteurs peuvent ainsi établir le tableau suivant :

Parents	♂ X(o). Y. A(o). A(O).	♀ X(o). X(o). A(O). A(o).
Gamètes des parents	X(o). A(o). Y A(o). X(o). A(O). X(o). A(o).	♀ X(o). X(o). A(o). A(O). ♂ X(o). Y. A(o). A(O).
Hybrides en F ₁ .	$\left\{ \begin{array}{ll} \text{Cancéreuses.} & \text{Non cancéreuses.} \\ \text{Cancéreuses.} & \text{Cancéreux.} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{ll} \text{Cancéreuses.} & \text{Non cancéreuses.} \\ \text{Cancéreuses.} & \text{Cancéreux.} \end{array} \right.$

Ce tableau montre, O dominant *o* et deux doses de *o* étant nécessaires pour déterminer le cancer, que toutes les femelles sont cancéreuses et que seulement la moitié des mâles l'est.

Les résultats expérimentaux en F₁ montrent que sur 11 petits il y eut 6 femelles qui toutes furent cancéreuses et 5 mâles dont 2 furent cancéreux et 3 non cancéreux. Ces résultats expérimentaux confirment donc l'interprétation théorique.

L'hérédité au lymphosarcome est un caractère récessif, lié au sexe, plusieurs doses d'un facteur oncogène *o*, dont plusieurs sont logées dans le ou les chromosomes X, conditionnent cette hérédité.

Nous donnons ici les explications de Miss Maud Slye sur l'hérédité de la leucémie chronique, de la pseudo-leucémie, du lymphosarcome et des autres affections de la même famille; ces tares sont toujours uniformément et exclusivement apparues, dans ses élevages, dans des lignées cancéreuses.

Elles ont suivi les lois de l'hérédité aussi sûrement que l'ont fait les maladies néoplasiques. La façon dont elles se sont comportées indique certainement des maladies néoplasiques.

*
* *

Dans un très récent travail sur le *Cancer spontané chez des souris réfractaires à la greffe* ⁽¹⁾ publié dans les *Comptes rendus de la Société de biologie*, t. CXIV, n° 35. MM. Mercier et Gosselin donnent les résultats d'expériences qui montrent que des souris réfractaires à la greffe du lymphosarcome ou du lymphome malin présentent des tumeurs cancéreuses spontanées ayant tous les caractères des mêmes tumeurs apparaissant chez des sujets non greffés antérieurement. Ces lymphosarcomes et lymphomes ne proviennent pas, pour les auteurs, des cellules cancéreuses introduites au moment de la greffe.

(1) Ce travail publié une fois notre ouvrage terminé, nous en avons placé l'analyse ici.

VI

EXPERIENCES DE MM. OLUF THOMSEN ET J. ENGELBRETH-HOLM

MM. Oluf Thomsen et J. Engelbreth-Holm ont publié, en 1932, à la Société danoise de biologie, les expériences auxquelles ils se sont livrés chez les gallinacés, en vue de provoquer des états de leucoses.

Ce travail a été analysé par M. le Professeur Sabrazès dans le n° 20, année 1932, de la *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*.

Les auteurs pensent, et en ce sens ils soutiennent l'opinion du Professeur Sabrazès, que les leucoses doivent être considérées comme des tumeurs. Les animaux d'expérience étaient des poules. Voici la technique qu'ils ont employée, elle se rapproche, comme nous le verrons plus loin, de la nôtre : « Après avoir percé un petit trou à travers la corticale de l'os (tibia), on dépose avec une canule courbe une faible quantité de goudron (environ 0 cm³ 01 dans la moelle; cette injection de goudron dans la moelle est répétée tous les cinq jours, en règle générale, pendant toute la durée de l'expérience, c'est-à-dire jusqu'à la mort de l'animal. »

Les auteurs ont ainsi provoqué des modifications des organes hématopoïétiques et du sang de l'ordre des myéloses avec ou sans leucémie myéloïde.

VII

EXPERIENCES ENTREPRISES AU CENTRE ANTICANCEREUX DE BORDEAUX

Nos expériences ont porté sur 16 souris d'apparence saine dont 9 femelles et 7 mâles, de 2 à 4 mois, et ont été entreprises en janvier 1933.

Les résultats définitifs portent sur 10 souris, dont 6 femelles et 4 mâles, 6 animaux étant morts, tous accidentellement.

Nous avons procédé de la manière suivante : chaque souris étant pesée, trois frottis de sang étaient pratiqués après section du bout de la queue de l'animal. Une fois cette opération terminée, nous endormions rapidement, sous une cloche de verre, la souris avec un tampon de coton imbibé d'éther, nous sectionnions alors au ciseau la région inférieure de son fémur répondant approximativement à la région métaphysaire et, avec une aiguille très fine, nous instillions profondément dans la moelle diaphysaire de l'os du goudron de houille cancérigène (1).

Ces animaux furent surveillés chaque jour, pesés tous les mois, et des frottis de sang furent pratiqués quarante-huit heures après l'intervention, quatre mois après et le 16 novembre dernier, date à laquelle nous avons sacrifié les 10 animaux restants, qui étaient alors tous d'apparence saine et en parfait état d'embonpoint.

Les animaux ont été tués par anesthésie prolongée à l'éther, les frottis de sang ayant été faits auparavant. Pour toutes les souris, nous avons prélevé du foie, du rein, de la

(1) Ce goudron a servi aux expériences sur le cancer du goudron chez la souris, de MM. Sabrazès et Hébraud (voir Bibliographie).

rate, de la moelle osseuse et des ganglions. Disons que cinq des fractures que nous avons provoquées ne se sont pas consolidées et ont donné lieu à des pseudarthroses. Voici, dans un tableau, résumées les constatations faites :

Souris n ^{os}	Sexe	Poids au 12 janvier 1933	Poids au 16 novembre 1933
		Grammes	Grammes
1	♀	17	20
2	♀	19,5	24
3	♂	20	22
4	♂	19	25
5	♂	17	18
6	♀	18	18
7	♂	17	21
8	♀	17,5	19
9	♀	16	17
10	♀	18	23

Pour toutes les souris on a noté une légère hypertrophie splénique, mais aucune parasitose n'a été constatée.

Tous les examens anatomo-pathologiques ont été pratiqués par M. le Professeur Sabrazès et nous-même. Les frottis de sang et de moelle osseuse ont été colorés par la méthode de May-Giemsa, et les colorations ont été revivifiées, au moment de l'examen, par l'application sur le frottis d'une lamelle portant une goutte de bleu de méthylène à 1/500 (procédé Sabrazès). Les coupes ont été colorées par l'hématéine éosine-safran, l'hématoxyline au fer-picro-ponceau et le May-Giemsa.

Nous avons d'abord examiné des coupes de rate et des frottis de sang et de moelle osseuse de souris saines.

RATE NORMALE. — Coloration par hématéine-éosine-safran.

La capsule présente par place des épaissements et donne naissance à des travées capsulaires qui ne sont pas toujours très marquées.

Les corpuscules de Malpighy sont un peu moins condensés

que dans les rates humaines. Leur centre germinatif contient un assez grand nombre de lymphoblastes, mais peu de cellules en mitose. L'artériole centrale du corpuscule est grêle.

La *pulpe rouge*, les *cordons de Billroth*, sont assez riches en cellules, on y trouve quelques éléments lymphoïdes de grandes tailles, à côté de cellules hystiocytaires et monocytaires.

Les *sinus* ne contiennent pas beaucoup d'éléments blancs.

Sur ces préparations colorées par l'hématéine-éosine-safran, le *réticulum* est grêle.

On ne trouve pas de plasmocytes, mais *on rencontre* quelques cellules lymphoïdes de grande taille dont le noyau a une allure ou non spongoïde, et on voit de rares *grandes cellules à noyaux bourgeonnants ou multiples, centraux, clairs, inégaux*.

Ces grands éléments en imposeraient à première vue pour des mégacaryocytes, encore que les dispositions du noyau et du cytoplasme, et notamment l'absence ou la difficulté de mise en évidence du dispositif des granulations azurophiles spécial à ces éléments ne permet pas de prononcer, sans plus, le mot « mégacaryocyte ».

SANG NORMAL. — Le sang de la souris blanche contient de 6 à 8.000 éléments blancs. Il est riche en hématies granuleuses, pas de globules rouges nucléés, pas d'hématies à granulations basophiles. On sait, et c'est ce que nous avons constaté nous-même, qu'il y a peu de polynucléaires (20 p. 100 au maximum); par contre, les cellules de la série lymphocytaire sont très nombreuses et peuvent atteindre 80 p. 100. Les autres éléments : monocytes, éosinophiles, mastzellen, sont peu nombreux, surtout les deux derniers.

MOELLE OSSEUSE NORMALE. — La moelle osseuse diaphysaire et épiphysaire se montre très active (souris de 6 à 7 mois). On y trouve des hémocytoblastes, des myéloblastes, de rares cellules de Turck et quelques mégacaryocytes dont le dis-

positif cytoplasmique azurophile ressort moins bien, après May-Giemsa, que dans la moelle active des mammifères supérieurs, toutes choses égales d'ailleurs. Le cytoplasme de ces mégacaryocytes est neutrophile, et le noyau bourgeonnant est très visible. Dans les hémocytoblastes et les myéloblastes, on rencontre des mitoses. On ne voit que très peu d'éosinophiles et de mastzellen. Il y a, comme dans toute moelle normale, quelques lymphocytes.

Nous donnerons, M. Sabrazès et nous, les résultats de l'examen anatomo-pathologique de la rate, du foie, du rein, du sang et de la moelle osseuse de la souris n° 1, et nous indiquerons pour chacune des autres souris les particularités rencontrées en dehors de la description donnée pour les organes de cette souris n° 1.

RATE

SOUSIS N° 1.

Même état capsulaire, mêmes travées capsulaires, même disposition diffuse des corpuscules de Malpighy que dans la rate normale, mais on trouve un nombre beaucoup plus considérable de ces cellules géantes multinuclées que nous y avons rencontrées. Il peut arriver qu'on en trouve jusqu'à 8 par champ microscopique d'immersion, ce qui représente une énorme abondance de ces cellules (fig. 11 et 12).

Certaines ont jusqu'à 10 *noyaux*, quelques-uns liés à la masse nucléaire, d'autres nettement libérés; ils sont ovalaires, de volume différent et clairs, les plus petits ont à peine un grain de chromatine central. Dans quelques cellules, les noyaux sont rapetissés, contournés, présentant 3 ou 4 petites particules chromatiniennes. Certains de ces grands éléments ont des vacuoles cytoplasmiques.

Le *cytoplasme* est très étalé; il peut être beaucoup plus basophile sur un segment du pourtour de l'élément.

La *mensuration* de ces cellules donne une dimension moyenne de 20 à 40 μ de diamètre. Certains noyaux mesurent de 4 à 10 μ de diamètre, mais leur morphologie très variée empêche de donner une valeur rigoureuse de leur dimension moyenne.

Des cellules plus jeunes faisant transition vers ces « gigantocytes » accusent leur dérivation de l'appareil réticulo-hystiocytaire de la rate.

A y regarder de près, c'est une évolution spéciale du tissu réticulo-endothélial, déflant toute description morphologique. Certaines cellules sont unies entre elles, ce qui fait penser qu'à l'origine de ces gigantocytes il s'agit d'une réticulo-endothéliose dans laquelle la division du noyau est plus active que la division cellulaire.

Autour de ces cellules, on peut voir un fin réseau fibrillaire qui l'entoure comme d'un filet, cette disposition n'est pas constante.

Ces cellules sont réparties dans les divers territoires de la rate, et nous pensons, M. Sabrazès et nous-même, qu'elles sont d'origine réticulo-endothéliale. Elles ne sont pas situées dans les lumières vasculaires.

La région sous-capsulaire est un lieu de prédilection pour la genèse d'un grand nombre de ces cellules, qui, du reste, se retrouvent et dans la pulpe blanche et dans la pulpe rouge, mais surtout dans cette dernière. Nous pensons, avec M. le Professeur Sabrazès, que ces cellules ne répondent pas rigoureusement à un type mégacaryocytaire aussi différencié morphologiquement que les mégacaryocytes de la moelle osseuse. Ce sont des cellules anormales de provenance réticulo-endothéliale, par conséquent d'essence mésenchymateuse. Certaines d'entre elles, font figures de mégacaryocytes, d'autres rappellent tout à fait les cellules dites myéloplaxes des tumeurs à cellules géantes, cellules que l'un de nous fait dériver aussi de tissus mésenchymateux.

Il est extrêmement difficile de mettre en évidence dans ces cellules à noyaux multiples les petits amas cytoplasmiques de granulations azurophiles, ainsi que ces expansions bordantes vouées à la clasmatoctose qui signent pour ainsi dire, la nature mégacaryocytaire d'une cellule. D'autre part, ces cellules géantes que nous appellerons mégacaryocytoïdes ou myéloplaxoïdes ou gigantocytes, à noyau bourgeonnant et multiple, ne nous ont pas paru subir le phénomène de la clasmatoctose qui émet des plaquettes. Néanmoins, après un examen minutieux, nous sommes obligés d'admet-

tre qu'elles ont une parenté frappante, sauf les réserves que nous venons de faire, avec les cellules géantes de la moelle osseuse des mêmes souris en expérience.

Soit des incitations biologiques, soit des incitations stimulatrices du développement de telles cellules au dépens du tissu réticulo-endothélial, soit des sortes de suppléances dans la rate, de ces cellules à la suite de carences de ces éléments dans la moelle osseuse, telles sont les hypothèses que l'on pourrait invoquer pour expliquer l'abondance de ces cellules dans le tissu splénique de ces souris blanches.

La région *des sinus* de la rate présente un peu de stase sanguine et également des « gigantocytes » à noyaux multiples.

L'examen des coupes colorées par le May-Giemsa montre quelques cellules en mitose dans les corpuscules de Malpighy. La coloration par l'hématoxyline au fer picro-ponceau, décèle un collagène en fin chevelu, très visible, dans lequel les cellules géantes à noyaux multiples sont souvent incorporées comme une araignée de jardin dans sa toile. Parmi ces cellules, il en est qui sont véritablement monstrueuses.

Les divisions nucléaires de ces cellules se font par amitose, par bourgeonnement, non par mitose. On en rencontre dans lesquelles la polynucléarité, le polymorphisme des formations nucléaires filles, le tassement, les inégalités de forme, déroutent l'observateur qui voudrait voir là de simples mégacaryocytes. Ces variétés de cellules géantes sont également loin de rappeler les myéloplaxes avec leurs noyaux identiques à eux-mêmes, mais, à côté d'elles, on en remarque présentant 4 à 6 noyaux semblables, relativement petits, séparés les uns des autres, qui évoquent le souvenir *mutatis mutandis* d'un kyste amibien. Ces constatations montrent quel est l'extraordinaire polymorphisme de ces gigantocytes.

SOURIS n° 2.

Un peu plus de cellules géantes multinuclées que chez la souris n° 1. Quelques rares anomalies de division. Dans une cellule, on compte 15 noyaux. On trouve certaines de ces cellules dont le

noyau est en picnose. On ne rencontre pas d'éosinophiles, et quant aux mastzellen elles sont rarissimes.

SOURIS N° 3.

Beaucoup moins de cellules géantes multinuclées, mais cependant bien plus qu'à l'état normal, c'est ainsi qu'en divers points on en compte de 2 à 4 par champ microscopique d'immersion, alors que dans la rate normale, il faut passer plusieurs champs pour en trouver une.

On note une réaction d'hémocytoplastes par endroits.

SOURIS N° 4.

Beaucoup de cellules géantes à noyaux multiples.

SOURIS N° 5.

Rien de particulier, même description que pour la souris n° 1.

SOURIS N° 6.

On trouve une cellule géante qui mesure $45\ \mu$ de diamètre. Certaines de ces cellules se rattachent par des prolongements au réticulum de l'organe. On en trouve qui laissent à leur place un bloc colloïde : soulignons, avec M. le Professeur Sabrazès, ce point qui dénote une certaine souffrance de ces éléments puisqu'on en trouve qui sont véritablement mortifiés.

SOURIS N° 7.

Mêmes gigantocytes. Quelques cellules éosinophiles.

SOURIS N° 8.

Là aussi on trouve quelques cellules éosinophiles. Dans un champ d'immersion on a pu compter 12 cellules géantes à noyau bourgeonnant.

SOURIS N° 9 ET SOURIS N° 10.

Même description que pour les souris précédentes.

Il est difficile sur coupe de mettre en évidence les granulations azurophiles des cellules; or il est d'une importance capitale de définir cet appareil dans les gigantocytes que nous avons rencontrés. Des examens pratiqués sur frottis de pulpe splénique prélevée par ponction de la rate et colorés par la méthode de May-Giemta ont montré la présence de lymphocytes en grand nombre, de monocytes, peu de polynucléaires, pas d'éosinophiles, pas de mastzellen. On retrouve quelques grandes cellules à noyaux multiples que nous avons décrites. Malgré le soin apporté aux préparations par May-Giemsa, leur cytoplasme ne nous a pas révélé, à M. le Professeur Sabrazès et à nous-même, les dispositions azurophiles permettant d'étiqueter sans hésitation ces cellules : mégacaryocytes. On rencontre beaucoup de lymphoblastes et de cellules hémocytoblastiques.

SANG

L'examen du sang des souris, en expérience âgées de 9 à 11 mois, que nous avons traitées, ne nous a révélé aucun signe d'anémie bien marquée, ni baisse croissante de l'hémoglobine, aussi n'insistons-nous pas sur ce point.

SOURIS N° 1.

Le nombre des globules blancs au moment où l'animal a été sacrifié atteignait 12.000 éléments par millimètre cube de sang. Sur les préparations, nous avons, M. le Professeur Sabrazès et nous, fait les constatations suivantes : pas d'anisocytose ni de poikilocytose notables. Pas d'hématies à granulations basophiles; hématies granuleuses nombreuses. Ce sang, comme celui de la souris normale, est lymphocytosique, mais la proportion des formes jeunes lymphoblastiques est bien plus élevée que dans le sang des souris saines : 2 sur 10 lymphocytes (prolympho et lympho adultes).

Les polynucléaires de la souris ont un noyau tourmenté, en m, en boucles multiples, etc.

Ces particularités sont applicables à toutes les autres souris.

Pourcentage des globules blancs (les numérations ont été faites par M. le Professeur Sabrazès et nous-même) :

Lymphocytes (de divers types), 72 p. 100;
Mononucléaires, 10 p. 100;
Monomultilobés, 6 p. 100;
Polynucléaires, 12 p. 100.

SOURIS N° 2 :

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 66 p. 100;
Mononucléaires, 12 p. 100;
Monomultilobés, 6 p. 100;
Polynucléaires, 16 p. 100;

SOURIS N° 3.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 74 p. 100;
Polynucléaires, 18 p. 100;
Mononucléaires, 6 p. 100;
Cellules de Rieder, 2 p. 100.

SOURIS N° 4.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 80 p. 100;
Polynucléaires, 12 p. 100;
Mononucléaires, 8 p. 100.

SOURIS N° 5.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 78 p. 100;
Polynucléaires, 14 p. 100;
Mononucléaires, 6 p. 100;
Cellules de Rieder, 2 p. 100.

SOURIS N° 6.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 72 p. 100;
Mononucléaires, 12 p. 100;
Polynucléaires, 16 p. 100.

SOURIS N° 7.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 80 p. 100;
Prolymphocytes, 6 p. 100;
Mononucléaires, 2 p. 100;
Polynucléaires, 12 p. 100.

SOURIS N° 8.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 76 p. 100;
Mononucléaire, 8 p. 100;
Polynucléaires, 16 p. 100.

SOURIS N° 9.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 66 p. 100;
Mononucléaires, 14 p. 100;
Monomultilobés, 4 p. 100;
Cellules de Rieder, 2 p. 100.
Polynucléaires, 14 p. 100.

SOURIS N° 10.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes, 72 p. 100;
Mononucléaires, 8 p. 100;
Monomultilobés, 8 p. 100;
Polynucléaires, 12 p. 100.

GANGLIONS

Tous les ganglions examinés répondent à la description suivante : ganglions surtout riches en tissu lymphadénoïde. Le tissu réticulo-endothélial ne présente pas d'éléments comme ceux décrits dans la rate. Peu de cellules en mitose; quelques lymphoblastes.

MOELLE OSSEUSE

Tous les examens, faits par M. le Professeur Sabrazès et nous-même, de moelle osseuse prélevée chez toutes les souris au niveau du point d'injection du goudron cancérigène, au niveau de la diaphyse de l'os fracturé, et de l'épiphyse et de la diaphyse d'un os long non traumatisé ont montré qu'il y avait peu de différence entre ces diverses moelles, qui sont en pleine activité, avec présence de globules rouges nucléés, d'hémocytoblastes nombreux, de myéloblastes, de rares polynucléaires et de mégacaryocytes. L'appareil azurophile des cellules mégacaryocitiques est bien moins apparent, sur May-Giemsa, que dans les moelles des mammifères supérieurs. Ces mégacaryocytes ne nous ont pas paru beaucoup plus nombreux que ceux de la moelle osseuse normale, quelques-uns étaient en souffrance. Certaines de ces cellules présentent aussi cet ectoplasme basophile marginal partiel que nous avons décrit dans les cellules géantes à noyaux multiples de la rate. Les myélocytes neutrophiles sont rares, et de très nombreuses mitoses sont notées dans les hémocytoblastes et hystiocytes et hémohystioblastes. Il n'y a que très peu d'éosinophiles et de mastzellen. Il y a plus de lymphocytes que dans les moelles des souris normales.

FOIE

Il était très important de savoir si, dans les foies et dans les reins de nos souris, il existait des foyers de réactions lymphocytaires ou autres, aussi nous sommes-nous préoccupé de cette recherche.

Les foies des souris en expérience montrent des zones d'un tissu lymphadénoïde, foyers qui sont formés par des lymphocytes, des polymphocytes et des lymphoblastes dans un réticulum peu marqué, les uns en plein lobule hépatique, quelquefois à proximité de la veine sus-hépatique, les autres dans les espaces portes. Sauf ces foyers lymphadénoïdes que nous n'avons pas retrouvés dans le foie normal, l'organe n'offre pas de grosses modifications de structure. Nous n'avons pas vu de « gigantocytes » comme dans la rate.

REIN

Dans les reins normaux, nous n'avons pas vu de foyers lymphadénoïdes.

Rappelons ici que les souris pathologiques ont été sacrifiées onze mois après la fracture et le goudronnage médullaire. Leurs reins montrent des foyers d'un tissu lymphadénoïde, les uns dans la corticalité refoulant devant eux les tubes, les autres plus profonds. Pas de gigantocytes multinucléés du type de ceux de la rate dans ces organes.

En résumé, ces expériences, qui ont consisté à fracturer la métaphyse d'un os long et à introduire dans la moelle, vers la diaphyse, une gouttelette de goudron cancérigène, nous ont donné, à M. Sabrazès et à nous, les résultats suivants, onze mois après :

1° On constate des modifications de la moelle osseuse, plus active dans la série blanche, avec mitoses nombreuses d'hémocytoblastes et de myéloblastes, et présentant une certaine tendance lymphocytoblastique paraissant plus marquée que dans la moelle normale.

2° Des modifications considérables de la rate, caractérisées par l'apparition d'un très grand nombre de cellules géantes multinucléées, polymorphes, les unes mégacaryocytoïdes, les autres myéloplaxoïdes, mais le plus souvent bien déviées de l'un ou de l'autre de ces deux types. Ces cellules sont d'origines réticulo-endothéliale.

3° Une prédominance du tissu lymphadénoïde en notable activité dans les ganglions (tous axillaires et du volume d'une lentille) et une réticulocytose peu marquée. Pas d'apparition de « gigantocytes ».

4° Une accentuation nette du caractère normal de lymphocytose du sang avec un plus grand nombre de lymphoblastes que dans le sang normal, une leucopénie des polynucléaires et un taux de plaquettes souvent élevé (très difficile à compiler étant donné leur petit volume et leur agglutinabilité extrême en raison de la récolte du sang au niveau de la queue, ce qui rend difficile les numérations ne paraissant guère modifié.

Nous citons ici un travail très récent, issu du laboratoire du Professeur Favre, de Lyon, et fait sous sa direction, du Docteur Charles Dumont sur la *Myélose aleucémique mégacaryocytaire*. Il s'agit d'une affection caractérisée par une tuméfaction splénique parfois considérable, pauci symptomatique, par une formule sanguine rarement myélémique, avec anémie concomitante et une évolution de longue durée. Le diagnostic n'en est établi que par l'examen anatomo-pathologique dont la base essentielle réside dans la présence constante d'une mégacaryocytose tissulaire, massive le plus souvent. MM. Favre et Dumont pensent que l'on peut considérer cette affection comme un état préleucémique (leucémie myéloïde), en s'appuyant sur les observations de divers auteurs et sur les leurs propres. L'étiologie en est difficile à déterminer, mais on a pu, en intoxiquant des animaux, produire des lésions à peu près analogues. Nous renvoyons le lecteur, pour les détails, à cet intéressant travail (Voir Index bibliographique).

Dans nos cas expérimentaux, il serait difficile d'appeler myélose ce que nous avons obtenu, pas plus que de prononcer le mot de lymphadénose. Nous dirons qu'à côté d'une apparition énorme de gigantocytes multinucléés dans la rate,

coexiste dans la moelle une stimulation myéloplastique dans la série des hémocytoblastes et myéloblastes, et qu'en outre le tissu lymphocytopoïétique accuse une certaine stimulation dans les ganglions et dans le foie et dans les reins, peut-être aussi dans la rate et même dans la moelle osseuse, tout cela évoluant en même temps qu'une lymphocytose relative à des lymphoblastoses dans le sang.

CONCLUSIONS

Nous avons réuni dans cette thèse tous les travaux récents entrepris et publiés sur la question de la leucémie expérimentale.

La revue que nous avons passée de ces travaux et quelques expériences que nous avons entreprises sous la direction du Professeur Sabrazès, au Centre anticancéreux, conduisent aux conclusions suivantes :

Les états leucémiques peuvent se montrer chez les mammifères. Expérimentalement, on réussit à produire des syndromes leucémiques ou proches parents des états leucémiques, surtout dans la série lymphogène, plus rarement dans la série myélogène, en intoxiquant les animaux, soit par l'alcool, le benzol, l'indol ou le goudron, ces corps agissant comme nocifs et comme irritants des organes sanguiformateurs. Des résultats analogues ont été obtenus en diminuant leur pouvoir de résistance par une exposition aux rayons X (Richter et Macdowell, Krebs, Lignac, Büngeler).

Les expériences entreprises dans le but de montrer l'existence d'un ultravirus ou d'un agent microbien, auteurs de l'affection, ont toutes été négatives (Richter et Macdowell, Carl Krebs) dans les leucémies expérimentales ou autres.

L'état leucémique animal obéit, comme le cancer, aux lois mendéliennes de l'hérédité, le facteur « cancer » étant récessif par rapport à l'état de santé normale et étant lié au sexe (Richter et Macdowell, Mercier et Gosselin).

Les résultats expérimentaux obtenus sont en faveur des idées qui rapprochent les états leucémiques des états néo-

plâsiques soutenues depuis longtemps par un petit nombre d'auteurs, parmi lesquels le regretté professeur Bard et le Professeur Sabrazès.

On a fait de nombreuses recherches expérimentales sur la cytologie et les cellules anormales des leucémies; dans ces derniers temps, l'apparition curieuse de cellules géantes dans la rate, cellules que l'on a une tendance à qualifier de mégacaryocytes, ont provoqué beaucoup de publications. Les recherches faites à la Fondation Bergonié par M. Sabrazès et par nous dans des essais de provocation d'états leucémiques par fracture et instillation de goudron dans le tissu médullaire, ont conduit à des constatations que nous rapportons dans ce travail : des évolutions pathologiques hématopoïétiques et des modifications du sang ont été obtenues; les particularités les plus intéressantes sont relatives à la rate des souris ainsi traitées, modifications de la rate qui rappellent ce qu'on désigne du nom de myélose mégacaryocytaire, expression du reste discutable.

Dans les expériences de la Fondation Bergonié, les « gigantocytes » suscités dans le tissu splénique ont des caractères qui ont fait l'objet d'une discussion serrée. Ces faits constituent un des apports de ce travail.

VU, POUR LE DOYEN :

L'Assesseur,

J. GUYOT.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

J. SABRAZES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 8 décembre 1933.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

Les photographies n° 1 à n° 10 inclus sont extraites des travaux du Professeur Carl Krebs et publiées avec son autorisation.

Les photographies n° 11 à n° 13 inclus se rapportent à nos travaux, elles ont été réalisées par M. Elie, assistant du laboratoire d'anatomie pathologique du Professeur Sabrazès.



FIG. 1.



FIG. 2.

FIG. 1 et 2. — Souris leucémique présentant une hyperplasie considérable de la rate et un envahissement prononcé de tous les ganglions.

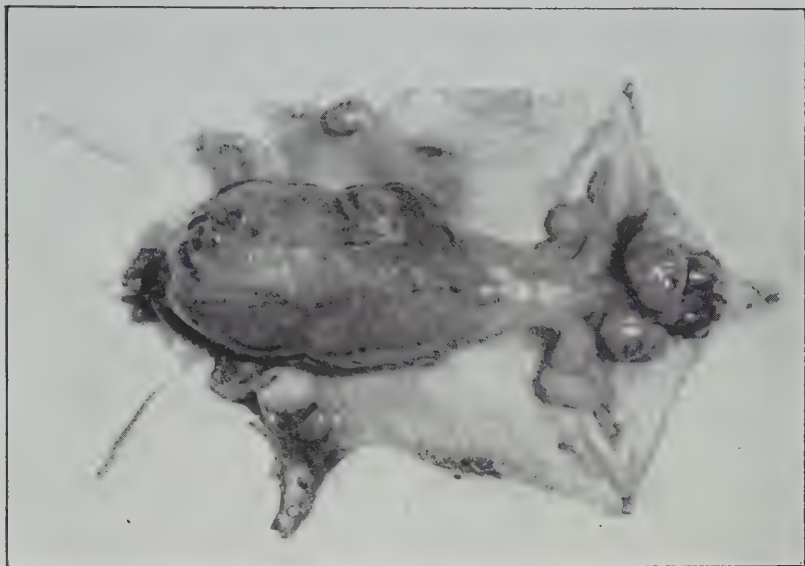


FIG. 3. — Souris leucémique. On note l'augmentation de volume considérable de l'abdomen contrastant avec l'amaigrissement général de l'animal; les ganglions sont envahis.

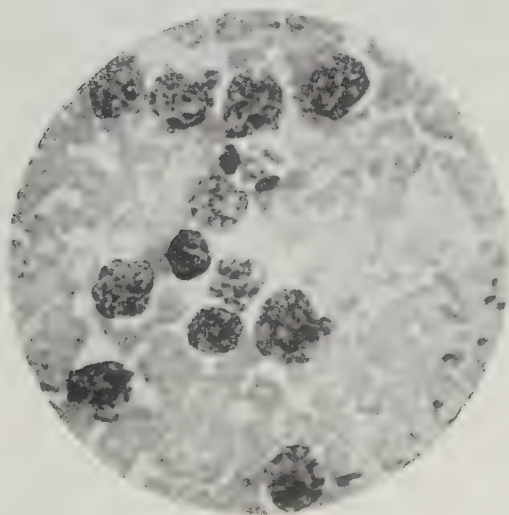


FIG. 4. — Sang de souris leucémique. Il y a prépondérance de lymphoblastes.

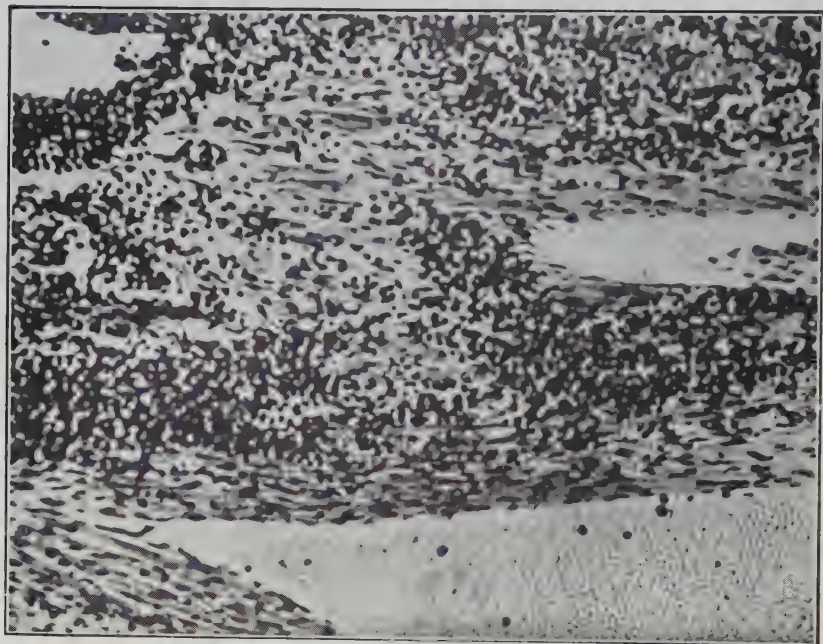


FIG. 5. — Infiltration par des cellules rondes du muscle cardiaque.

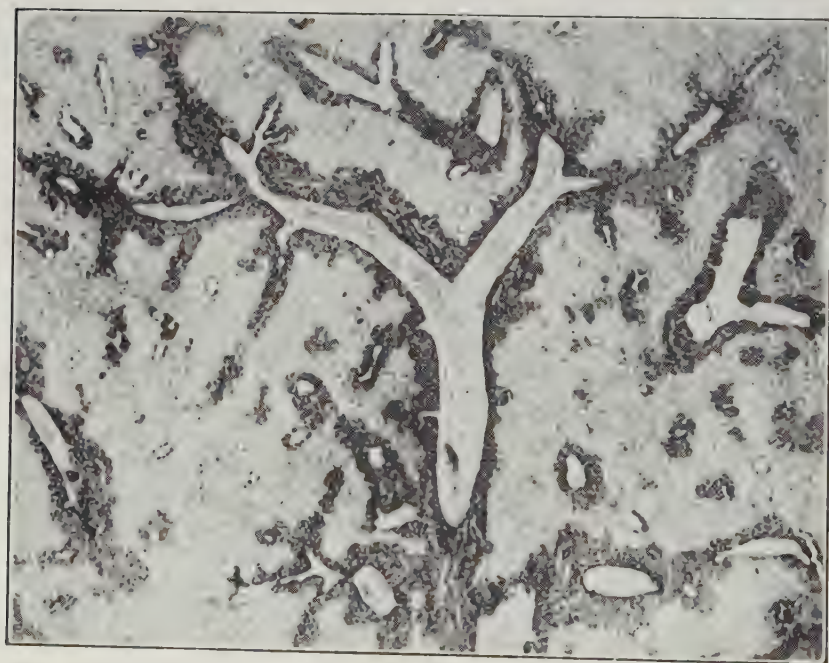


FIG. 6. — Foie de souris leucémique avec infiltration prévasculaire

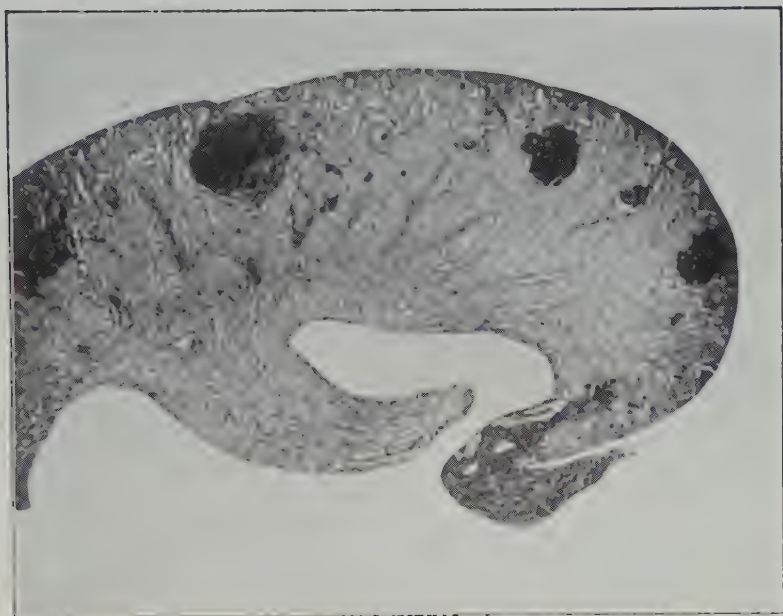


FIG. 7. — Accumulations nodulaires de cellules rondes dans le rein.

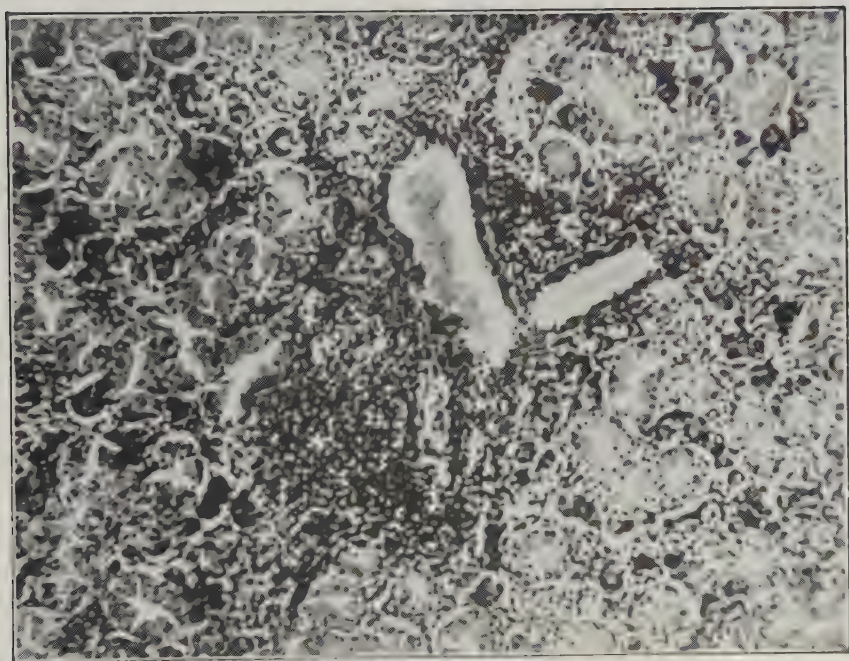


FIG. 8. — Infiltration par des cellules rondes des glandes salivaires.

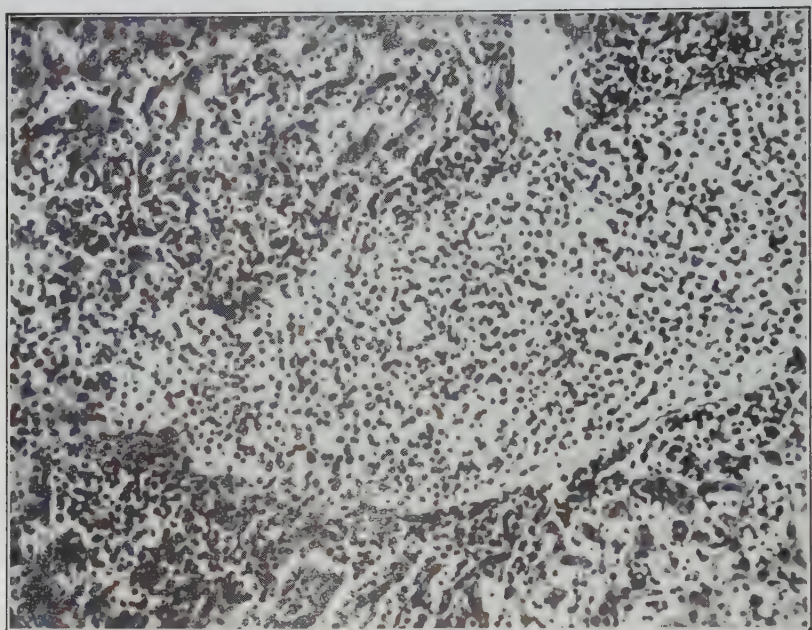


FIG. 9. — Foie leucémique avec pénétration interne dans les vaisseaux de cellules rondes.

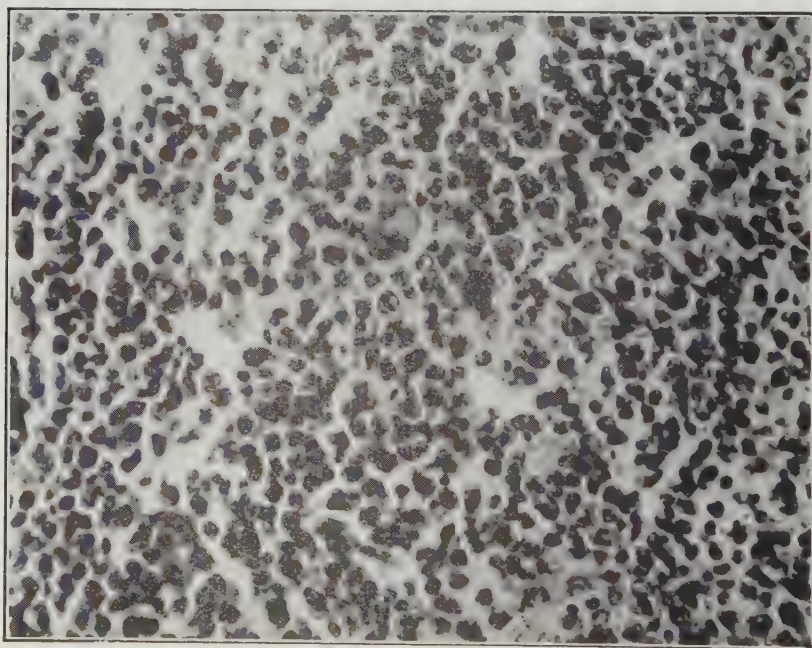


FIG. 10. — Moelle osseuse hyperplasique provenant de la diaphyse du fémur.

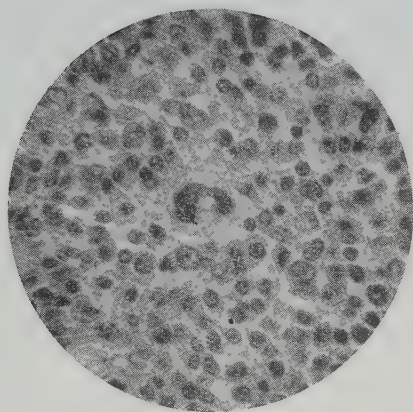


FIG. 11. — Rate de souris normale. On voit une cellule géante à noyau bourgeonnant ou « gigantocyte ».

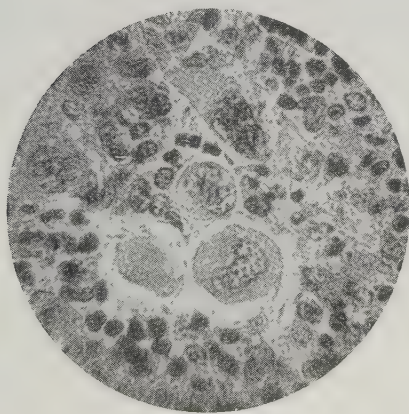


FIG. 12. — Rate pathologique.
Cellules géantes à noyaux multiples « gigantocytes ».

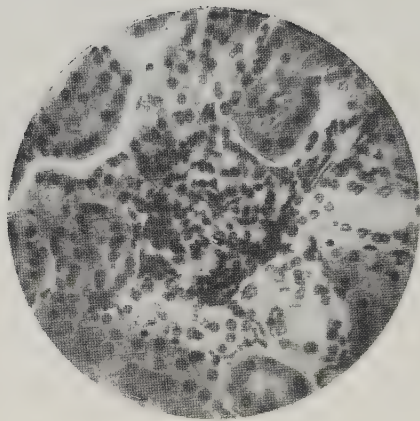


FIG. 13. — Infiltration lymphadénoïde du rein.

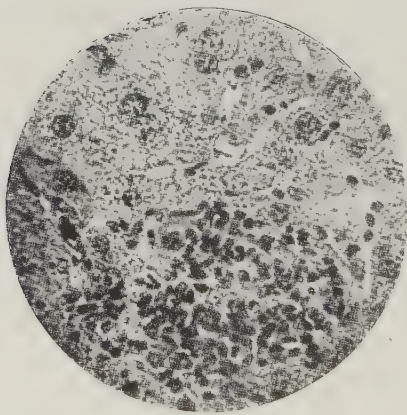


FIG. 14. — Infiltration lymphadénoïde du foie.

BIBLIOGRAPHIE

- ARNOLD (J.). — Über das Vorkommen lymphatischer Gewebe in den Lungen *Virchow's Arch.*, 1880, vol. LXXX, p. 345.
- AUBERTIN (Ch.). — L'examen du sang dans le diagnostic des splénomégalies chroniques. *Journ. méd. franç.*, 1911, p. 435.
- AVEROUS. — Lymphadénie chez la chèvre. *Rev. vétér.*, 1896, p. 437.
- BATTAGLIA (F.). — Les maladies de la moelle osseuse : myélome et myélose aleucémique. *Virchows Archiv.*, 1928, 267, p. 106-125.
- BOURRET (H.). — Contribution à l'étude des hématies à granulations basophiles dans le saturnisme expérimental. Thèse de doctorat, Bordeaux, 1901.
- BÜNGELER (W.). — Experimentelle Erzeugung von Leukämie, aleukämischen myelosen, Lymphadenosen und Lymphosarkom. *Klinische Wochenschrift*, 26 nov, 1932, p. 1982.
- DELORE (P.) et BERGOMANO. — *Journ. de méd. de Lyon*, 1928, t. 9, p. 227.
- DOMARUS (V.). — Über Beziehungen der Leukämie zu den malignen Neoplasmen. *Folia Haemat.* 1912, p. 384.
- DUMONT (C.). — La myélose aleucémique, mégacaryocytaire. Thèse Lyon, 1933.
- ELLERMANN (V.). — Die übertragbare Hühnerleukose, Berlin, 1918.
— Honseleukosen i Komparativ-pathologisk Belysning-København. Universitete Festskrift d. 26 sept. 1920.
- ELLERMAN (V.) et BANG (O.). — Experimentel leukaemi hos Høns I. Oversigt over det Kgl. Danske Videnskabernes Selskabs Forhandlinger, 1908.

- ELLERMAN (V.) et BANG (O.). — Experimentel Leukaemi hos Høns II. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektions, Krankheiten*, 1909, p. 231.
- FABIAN (E.). — Über die diffus infiltrierende form der Leukämie und des Lymphosarkoms. *Zieglers Beiträge*, 1912, p. 491.
- FANELLI (Z. F.). — Megakaryocytosis and blood platelets in chronic myeloid leukemia. *Rinasc. med.*, 15 oct. 1931, t. VIII, p. 322.
- FAVRE (M.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — Syndrome hépatosplénique avec réticulo-myélose aleucémique mégacaryocytaire. *Com. au Congrès franç. de méd.*, 11 oct. 1932, Paris.
- Les formes anormales de la granulatoze maligne. *Rapport au XXII^e Congrès de méd.*, Paris, 11 oct. 1932, Masson, édit.
- La myélose aleucémique mégacaryocytaire. Contribution à l'étude des syndromes hépatospléniques. *Ann. de méd.*, 1933 (sous presse).
- FURTH (J.) and MILLER (H. K.). — *J. Exp. Med.*, 1932, vol. 55, p. 479.
- *J. Exp. Med.*, 1932, vol. 55, p. 495.
- HAALAND (M.). — Les tumeurs de la souris. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1903, p. 163.
- Spontaneous tumors in mice. 4th *Scient. report on the Imperial Cancer Research Fund*, 1911, p. 1.
- HAMILTON (Alice). — *Arch. of Path.*, 1932, t. II, n° 3, p. 434; n° 4, p. 601.
- HEIDENHAIN (L.). — Über das Problem der bösartigen Geschwülste. Berlin, 1928.
- HÉBRAUD (A.). — Le cancer du goudron de la souris. Thèse Bordeaux, 1931. (Travail du laboratoire du Pr. Sabrazès.)
- HIRSCHFELD and JACOBY. — Zur Kenntnis der übertragbaren Hühnerleukämie. *Berl. klin. Wochenschr.*, 1909, n° 4.
- JENSEN (C. O.). — Undersøgelser vedrørende nogle svulstlignende Dannelser hos Planter. *Den Kgl. Veterinær og Landbohøjskoles Aarsskrift. Kbhvn*, 1918, p. 91.
- KLEINSCHMIDT (H.). — Zur Kenntnis der akuten lymphatischen Leukämie in Kindesalter. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1917, p. 1053.

- KORTEWEG (R.). — Eine überimpfbare Leukosarkomatose bei der Maus. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1929, vol. XXIX, p. 455.
- KREBS (C.). — Experimenteller Alkoholkrebs bei weissen Mäusen. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung*, 1928, vol. LIX, p. 203.
- KREBS (Carl), RASK-NIELSEN (H. C.) and AAGE WAGNER. — The origin of lymphosarcomatosis and its relation to other forms of leucosis in white mice. Lymphomatosis infiltrans leucemica et aleucemica. *Acta Radiologica*, Supplementum X, 1930.
- LIGNAC (G. O. E.). — Benzol-leukämie bei Menschen und weissen Mäusen, 1933. *Klinische Wochenschrift*, 21. janv. 1933, p. 109.
- MARULLAZ. — Tumeurs dites du goudron. *Ann. Inst. Pasteur*, 1928, p. 473.
- MASUI (K.). — J. Coll. Agr. Imp. Univ. Tokyo, 1923, vol. 8, p. 207.
- MATSUNAGA (T.). — Über myeloide Zellherde im Nierenhilusbindegewebe bei Leukämie. *Zentralbl. f. Allg. Pathol. u. path. Anatomie*, 1918, vol. XXIX, p. 377.
- MERCIER (L.). — *Comptes Rendus de l'Académie des sciences*, 1928, t. 186, p. 1447.
- Dystrophies oculaires et tumeurs chez les souris après injection intrapéritonéale de goudron. *C. R. Soc. biol.*, Paris, 1929, t. 102, p. 503.
 - Lymphadénome expérimental de la souris obtenu par injection intrapéritonéale de goudron de houille. *C. R. Soc. biol.*, Paris, 1930, t. 103, p. 125.
 - Un nouveau type du cancer du poulmon chez la souris. Hérité et greffe. *C. R. Acad. des Sc.*, Paris, 1930, t. 191, p. 1083.
 - L'hérédité d'un mode particulier de réceptivité à la greffe du cancer chez la souris albinos. *C. R. Soc. biol.*, Paris 1931, t. 106, p. 1075.
- MERCIER (L.) et GOSSELIN (L.). — Goudron et tumeurs primitives du poulmon chez la souris. *C. R. Soc. biol.*, Paris 1930, t. 104, p. 54.
- Sur la possibilité d'obtenir chez la souris les manifestations ganglionnaires caractéristiques du lymphome malin de

- Borrel-Haaland par la greffe du lymphadénome massif du poumon. *C. R. Soc. biol.*, Paris, 1931, t. 106, p. 1216.
- Contribution à l'étude du déterminisme de la formation des métastases ganglionnaires dans la greffe du lymphadénome massif du poumon de la souris. *C. R. Soc. biol.*, Paris, 1931, t. 108, p. 764.
- Présence simultanée d'un épithélioma dendritique de la mamelle et d'un lymphadénome chez une souris. Hérité des cancers multiples. *C. R. Soc. biol.* Paris, 1931, t. 108, p. 841.
- La non-réceptivité à la greffe du lymphadénome de la souris en tant que critérium de l'immunité au cancer spontané. *C. R. Soc. biol.*, Paris, 1931, t. 108, p. 1038.
- Observations complémentaires sur la prise conditionnelle de la greffe du lymphosarcome (lymphadénome massif du poumon) de la souris. *C. R. Soc. biol.*, Paris, 1932, t. 109, p. 644.
- Greffe du lymphadénome massif du poumon (lymphosarcome) dans la queue de la souris. Métastases. *C. R. Soc. biol.*, Paris, 1932, t. 111, p. 921.
- Hérité au lymphosarcome de la souris, hypothèse explicative de cette hérité. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1933, t. 109, n° 4.
- Cancer spontané chez des souris réfractaires à la greffe. *C. R. Soc. biol.*, Paris, 1933, t. 114, p. 873.
- MINOUCHI (O.). — *Jap. J. Zool.* 1928, vol. I, p. 269.
- MURRAY (J. A.). — Spontaneous cancer in mice. 3rd *Scient. report of the Imp. Cancer Research Fund*, 1908, p. 69.
- NAEGELI (O.). — Leukämie und Pseudoleukämie. *Nothnagel's Handbuch*, Wien u. Leipzig, 1913.
- Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin, 1923.
- NOCARD. — Article « Leucémie » du dictionnaire vétérinaire de Trasbot et Samson, 1880.
- Leucémie chez le chat et le chien. *Arch. vétér.*, Alfort, 1880.
- Cas rares de leucémies chez les animaux. *Arch. vétér.*, Alfort, 1882.

PAPPENHEIM (A.). — Betrachtungen über Leukämie. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1904, p. 257.

— Nachtrag zu der Arbeit von Dr. Pappenheim, Betrachtungen über Leukämie. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1904, p. 407.

PAPPEINHEIMER (A. M.). — *J. Exp. Med.*, 1917, vol. 5, p. 633.

PETIT (d'Alfort). — Lymphadémie du chien. *Bull. Soc. anat.*, 1900, t. II, p. 601.

— Un cas exceptionnel de lymphosarcome intestinal chez une jument. *Soc. anat.*, 1902, t. IV, p. 575.

— Lymphadénome intestinal chez le cheval. *Soc. anat.*, 1904.

PONCET. — Lymphadémie chez le bœuf. *Journ. de méd. vétér.*, 1900, vol. LI, p. 152.

POTTER (James S) et RICHTER (M. N.). — Studies on mouse leukemia. The predominating cell type in line I. *Proc. of the Nat. Acad. of Sciences of U. S. A.*, avril 1932, vol. 18; n° 4, p. 298-303.

RICHTER (Maurice N.) et MACDOWELL (E.-C.). — The experimental transmission of leukemia in mice. *Proceedings of Soc. for Exper. Biol. and Med.*, 1929, t. XXVI, p. 362-364.

— Studies on leukemia in mice. The experimental transmission of leukemia. *Journal of Exper. Med.*, avril 1930, vol. 51, n° 4, p. 659-673.

— Hereditary susceptibility to inoculated leukemia. *Journal of Cancer Research*, vol. XIV, n° 3, août 1930, p. 434-439.

— Studies on mouse leukemia. A comparison of four lines of leukemia transmitted by inoculation. *Journ. of Exp. Med.*, déc. 1930, vol. 52, n° 6, 823-833.

— *Proceedings of Soc. for Exper. Biol. and Med.* 1931, vol. 28, p. 1012-1013.

— Studies on mouse leukemia. The relation of cell death to the Potency of inoculated cell Suspensions. *Journal of Exp. Med.*, 1933, vol. 57, n° 1, p. 1-20.

ROSSLE. — Un cas de leucémie lymphatique chez le veau. *Z. f. Fleisch und Milch. Hyg.*, 1903, H. 12.

SABRAZÈS (J.). — Hématologie clinique, leucocytose, leucémie et adénie. *C. R. du V^e Congrès franç. de méd.*, Lille, 1889, Société d'éditions scientifiques, 1900.

— Leucémie myéloïde à marche rapide. *Gaz. hebd. Sc. méd. de Bordeaux*, 1904.

SABRAZÈS (J.) et MURATET. — Réactions colorantes des granulations basophiles et du reste nucléaire pyknotique des hématies chez la souris grise à la naissance. *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 19 mai 1907.

SABRAZÈS (J.), MURATET et PAJAUD. — Sur la toxicité expérimentale des benzines et sur les modifications qu'elles impriment à l'état du sang chez le cobaye, le lapin et le chien. *Procès-verbaux de la Société linnéenne de Bordeaux*, 1907, et in thèse Pajaud, Bordeaux, 1907.

SABRAZÈS (J.). — Macrophagie des lymphocytes dans les ganglions et dans les téguments d'un lymphocytémique non traité par les rayons X. *C. R. Soc. biol.*, Paris, avril 1908, *Folia Haem.*, Bd VI, 1908.

— Colorations hématologiques, cytologiques et microbiologiques extemporanées. *C. R. Soc. biol.*, réunion de Bordeaux, 7 févr. 1911, t. LXX, p. 247.

— A propos de la leucémie aiguë. *Arch. des mal. du cœur et du sang*, juin 1921; *Soc. biol.*, 9 nov. 1921.

— Leucémie à mastzellen et à cellules de Ferrata radio-résistantes. Poussée aiguë terminale. *Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, 49^e année, n° 7, 1926, p. 453.

— Coloration postvitala au bleu de méthylène à 1 p. 500 et au bleu de toluidine. *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*; *Arch. des mal. du cœur et du sang*; *Soc. biol.*; plusieurs notes de 1908 à 1927.

— Lymphosarcomé. *Journ. de méd. franç.*, n° 1, 1928, et *Gaz. hebd. de sc. méd. de Bordeaux*, n° 30, juill. 1928.

— Revue bibliographique sur la leucémie familiale, les lois de l'hérédité, la nature du cancer et l'analogie à cet égard des leucémies et du cancer. *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 1928, n° 11.

- Poly-adénite tuberculeuse hypertrophique non ouverte. *Gaz hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, nos 25, 26 et 28, 30 juin 1929.
- La question du cancer. *Hygiène sociale*, 1929, n° 22, p. 349.
- Lymphosarcomatose et réticulo endothéliomatose associés. *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, n° 41, 17 oct. 1930.
- L'action du benzène, des rayons de Röntgen, des substances radioactives sur les organes hématopoïétiques et sur le sang, à propos du traitement des leucémies. *Traité du sang*, de A. Gilbert et M. Weinberg, p. 249 à 317, 1932.
- SATO (A.) et YOSHIMATSU (S.). — *Am. J. Dis. Child.* Mars 1925, vol. 29, p. 301.
- SCHABAD (L.). — *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1928, t. 99, p. 1497 et 1550.
- SCHULTZE (W.). — Transplantables Kaninchensarkom und leukämie. *Verhandl. d. Deutsch. path. Gesellsch.*, 16, Tagung 1913. and 17, Tagung 1914, p. 382.
- SIMONDS (J. P.). — Leucaemia, Pseudo leucaemia and related Conditions in the Slys stock of mice. *Journal of Cancer Research*, 1925, vol. IX, p. 329.
- SLYE (Maud), HOLMES, HARRIET and WILLS (H. G.). — Primary spontaneous Sarcoma in mice. *Journ. of Cancer Research*, 1917, vol. II, p. 4.
- SNIDERS (E. P.). — Over een overentbare leukämie bij Cavia's. *Nederl. Tijdschr voor Geneeskunde*, 1926, fas. 2, n° 41.
- Eenige Resultaten van proefeningen met een overentbare Cavia Leukose. *Handelingen von het XXXI te, Nederlandsch Natur, en Geneeskundig Congres*, Amsterdam, avril 1927.
- TIO TIJWAM GIE. — Leukaemie bij dieren en over een overentbare cavia leukose. Amsterdam, Academisch Proefschrift., 1927.
- THOMSEN OLUF et ENGELBRETH-HOLM. — *Comptes rendus de la Société de biologie*. 1932, n° 43.
- TYZZER (E. F.). — A serie of twenty spontaneous tumors in mice. *Journ. of. Med. Research*, 1907, vol. XVII, p. 155.

- A serie of spontaneous tumors in mice, with observations on the influence of heredity and the frequency of thier occurence. *Journ. of Med. Research*, 1909, vol. XXI.
- WAGNER (Aa.). — Investigations concerning the influence of Röntgen irradiation on the resistance to cancer in white mice. *Acta Radiologica*, 1930, vol. X, p. 539.
- WEIL (P. E.). — *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1932, p. 193.
- WEIL (P. E.) et CADOT (P. E.). — Un cas de lymphadémie chez le chien. *Arch. méd. exp.*, nov. 1904.
- WEIL (P. E.) et CLERC (A.). — Deux cas de leucémie lymphatique chez le chien. *Soc. biol.*, 1904, t. II, p. 20.
- Note sur la leucémie des animaux. *Ibid.* p. 21.
- Contribution à l'étude de la leucémie chez les animaux. *Arch. de méd. expér.*, 1904, n° 4.
- Un cas de leucémie myélogène chez le chien. *Soc. biol.*, 1905, 1^{er} juill., p. 41.
- Contribution à l'étude de la leucémie myéloïde du chien. *Ibid.*, p. 43.
- La leucémie chez les animaux. *Presse médicale*, 9 sept. 1905.
- WICZOWSKY. — Beitrag. zur lehre über die Leukämie. *Wien Klin Wochenschr.*, 1913, n° 15.
- WILLACH. — Un cas de leucémie lymphatique et liénale chez le porc. *Deutsche Thier Woch.*, 1890, t. IV, p. 9.
- ZIEGLER. — Experimentelle und Klinisch untersuchungen über die Histogenese der Myeloiden Leukamie. Jena, 1916.

BIBLIOGRAPHIE RELATIVE AUX CHROMOSES

- BRACHET (A.). — L'œuf et les facteurs de l'ontogénèse. Encyclopédie scientifique du Docteur Toulouse, Doin, édit.
- CUÉNOT (L.). — La génèse des espèces animales. F. Alcan, édit., 1932.
- GUYÉNOT (E.). — L'hérédité. Encyclopédie scientifique du Docteur Toulouse, Doin, édit.

ROSTAN (J.). — De la mouche à l'homme. Fasquelle, édit., 1930.

— Les chromosomes artisans de l'hérédité et du sexe. Collection « Le Roman de la Science », Hachette, édit.

— La Formation de l'être. *Ibid.*

VANDEL (A.). — La Parthénogénèse. Encyclopédie scientifique du Docteur Toulouse, Doin, édit.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	3
Définition	3
Historique	6
I. — Expériences de M. N. Richter et de Macdowell.....	8
II. — Expériences de MM. Carl Krebs, H. C. Rask-Nielsen et Aage Wagner	28
III. — Expériences du Docteur von G. O. E. Lignac, de l'Université impériale de Leiden	32
IV. — Expériences du professeur Docteur Walter Bungeler.	35
V. — Expériences de M. Mercier et Gosselins, de l'Univer- sité de Caen	37
VI. — Expériences de MM. Oluf Thomsen et J. Engelbreth- Holm	47
VII. — Expériences entreprises au centre anticancéreux de Bordeaux	48
Conclusions	63
Bibliographie	65

